

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年12月20日 (20.12.2001)

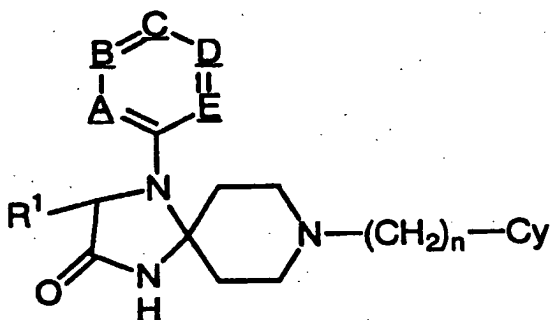
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/96337 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 471/10, 519/00, A61K 31/438, 31/439, 31/4545, 31/5377, A61P 3/04, 9/02, 13/02, 25/04, 25/14, 25/16, 25/18, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/04869
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001年6月8日 (08.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-178629 2000年6月14日 (14.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤淳志 (SATO, Atsushi) [JP/JP]. 加藤哲也 (KATO, Tetsuya) [JP/JP]. 岩沢善一 (IWASAWA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 大井直子 (OOI, Naoko) [JP/JP]; 〒606-8021 京都府京都市左京区修学院沖殿町25番地 ルアーージュ507号 Kyoto (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4-OXOIMIDAZOLIDINE-2-SPIRO-NITROGENOUS HETEROCYCLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 4-オキソイミダゾリジン-2-スピロ-含窒素複素環式化合物



(I)

(57) Abstract: Compounds of the general formula [I] which inhibit nociceptin by their high affinity for nociceptin receptor and are effective in relief of pain; counteraction against narcotic analgesic tolerance; relief and prevention of obesity; improvement of cerebral functions; prevention of Alzheimer's disease; relief and prevention of dementia; treatment of schizophrenia, Parkinson's disease, and chorea; relief and prevention of depression; treatment of diabetes insipidus, polyuria, and hypotension; and so on: [I] wherein A, B, C, D and E are each an optionally substituted methine group or nitrogen; R¹ is optionally substituted lower alkyl, a carbocyclic group, a heterocyclic group, or the like; n is 1 or 2; and Cy is an optionally substituted mono-, bi- or tri-cyclic aliphatic carbocyclic group having 5 to 15 carbon atoms.

[続葉有]

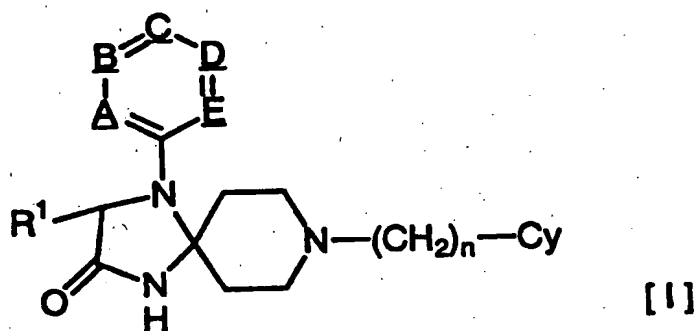
WO 01/96337 A1

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

本発明は、一般式〔I〕で表される化合物等に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体に対して高い親和性を有することによりノシセプチンの作用を阻害し、鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病予防、抗痴呆、精神分裂病治療、パーキンソン病治療、舞蹈病治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療、低血圧治療等に有用である。



〔式中、A、B、C、D及びEは、置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を；R¹は置換基を有してもよい低級アルキル基、炭素環基、複素環基等を；nは1又は2を；Cyは、置換基を有してもよい炭素数5～15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を示す。〕

明 細 書

4-オキシイミダゾリジン-2-スピロ-含窒素複素環式化合物

5 技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の4-オキシイミダゾリジン-2-スピロ-含窒素複素環式化合物は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

15 背 景 技 術

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは、侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー (Nature)、377巻、532頁 (1995年) ; ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、22巻、455頁 (1996年) ; ニューロレポート (NeuroReport)、8巻、423頁 (1997年) ; ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Eur. J. Neuroscience)、9巻、194頁 (1997年) ; ニューロサイエンス (Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁 (1996年) ; ライ

フ・サイエンス (Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁(1997年)等参照]。また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている[ニューロサイエンス・レターズ (Neuroscience Letters)、237巻、136頁(1997年); ネイチャー (Nature)、394巻、577頁(1998年)等参照]。

したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることが期待できる。

ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質としては、例えば国際公開公報WO00/27815号、WO99/59997号、WO99/48492号、WO99/36421号、ヨーロッパ特許庁公開公報EP963987A2号等に記載されている。これらはいずれも本発明の4-オキシミダゾリジン-2-スピロ含窒素複素環式化合物ではない。

本発明の化合物に係る4-オキシミダゾリジン-2-スピロ含窒素複素環は、4-オキシミダゾリジン環の2位にピペリジンがスピロ結合しているという、特徴的な構造を有しており、従来このような骨格を有する化合物は知られていない。従って、この4-オキシミダゾリジン-2-スピロ含窒素複素環式化合物がノシセプチン受容体ORL1への結合を阻害することも知られていない。

発 明 の 開 示

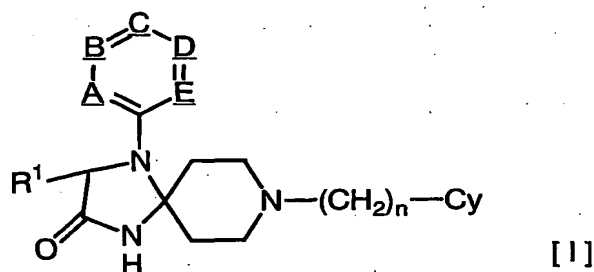
本発明の目的は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合阻害する作用を有する新規な鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、

モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することである。

本発明者らは、ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合を阻害する化合物につき鋭意検討を行い、従来のノシセプチン受容体の拮抗薬とは構造が異なる、4-オキソイミダゾリジンの2位にスピロ結合によりピペリジン環を有する化合物が、文献未記載の新規物質であって、又、ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合を拮抗することを見だし、本発明を完成した。

即ち本発明は、

(1) 一般式 [I]



[式中、A、B、C、D及びEは、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味し；

R^1 は、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、 $-Ar^1$ で表される基若しくは $-R^2$ で表される基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、

低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、低級アルキル
5 基又は低級アルケニル基を意味し；

n は、1又は2を意味し；

Cy は、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アル
10 コキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

Ar^1 は、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ
15 基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシメチル基及びアミノメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を意味し；

R^2 は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を
20 含有する脂肪族複素環基であって、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバ
25 モイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基及びカルボキシメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味する。]で表される化合物、その塩又はエステル、に関

する。

一般式 [I] で表される化合物のなかでも好ましい形態として、

(2) A、B、C、D及びEが、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である (1) 記載の化合物、

5 (3) A、B、C、D及びEが、無置換のメチン基である (1) 記載の化合物、

(4) Ar^1 が、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素
10 で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシメチル基及びアミノメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい単環性の芳香族炭素又は複素環基である (1) 記載の化合物、

(5) Ar^1 が、フェニル基、3-フルオロフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、3-アミノフェニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-アミノフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、1-ピラゾリル基、
20 3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、5-テトラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-(1, 2, 4-トリアゾリル)基、4-(1, 2, 3-トリアゾリル)基である (1) 記載の化合物、

(6) R^1 が、 $-Ar^1$ で表される基若しくは $-R^2$ で表される基、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低

- 級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、
- 5 低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換
- 10 基を有していてもよい、低級アルキル基である（1）記載の化合物、
- （7） R^1 が、3-ピペリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、2-ピペラジニル基である（1）記載の化合物、
- （7'） R^1 が、3-ピペリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル
- 15 基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、2-ピペラジニル基である（3）記載の化合物、
- （8） Cy が、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキレンオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されてい
- 20 てもよい低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基である（1）記載の化合物、
- （9） Cy が、シクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、シクロヘプチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-ヒドロキシシクロオクチル基、2-メチルシクロペンチル基、2, 2-ジメチルシクロペンチル基、2,
- 25 2, 4-トリメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、2, 3-ジメチルシクロヘキシル基、2, 4-ジメチルシクロヘキシル基、2, 6-ジメチルシクロヘキシル基、2, 2, 4-トリメチルシクロヘキシル基、2, 2, 6-トリメチ

ルシクロヘキシル基、2-エチルシクロヘキシル基、2-イソプロピルシクロヘ
 キシル基、2-トリフルオロメチルシクロヘキシル基、2-(2, 2-ジフルオ
 ロエチル)シクロヘキシル基、2-トリフルオロメトキシシクロヘキシル基、4,
 4-ジフルオロ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、ビスクロ[2, 2, 1]
 5 ヘプター-2-イル基、3-メチルビスクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イル基、
 3, 3-ジメチルビスクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イル基、1, 7, 7-トリ
 メチルビスクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イル基、ビスクロ[2, 2, 2]
 オクター-2-イル基、ビスクロ[3, 2, 1]オクター-2-イル基、ビスクロ[3,
 3, 1]ノナ-9-イル基、ビスクロ[3, 3, 2]デカー-2-イル基、ビスク
 10 ロ[4, 4, 0]デカー-2-イル基、トリシクロ[3, 3, 1, 1^{3, 7}]デカー
 2-イル基、スピロ[2, 4]ヘプター-4-イル基、スピロ[2, 5]オクター
 4-イル基、スピロ[3, 4]オクター-5-イル基、スピロ[3, 5]ノナ-5-
 イル基、スピロ[4, 4]ノナ-6-イル基、スピロ[4, 5]デカー-1-イル
 基、スピロ[4, 5]デカー-6-イル基、スピロ[ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタ
 15 ン-2, 1'-シクロプロパン]-3-イル基、スピロ[ビスクロ[2, 2, 1]
 ヘプタン-2, 1'-シクロブタン]-3-イル基、スピロ[ビスクロ[2, 2,
 1]ヘプタン-2, 1'-シクロペンタン]-3-イル基である(1)記載の化
 合物、

(9') Cyが、シクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、シク
 20 ロヘプチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-ヒドロキシシクロオクチ
 ル基、2-メチルシクロペンチル基、2, 2-ジメチルシクロペンチル基、2,
 2, 4-トリメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、2-メチ
 ルシクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、2, 3-ジメチルシ
 クロヘキシル基、2, 4-ジメチルシクロヘキシル基、2, 6-ジメチルシクロ
 25 ヘキシル基、2, 2, 4-トリメチルシクロヘキシル基、2, 2, 6-トリメチ
 ルシクロヘキシル基、2-エチルシクロヘキシル基、2-イソプロピルシクロヘ
 キシル基、2-トリフルオロメチルシクロヘキシル基、2-(2, 2-ジフルオ
 ロエチル)シクロヘキシル基、2-トリフルオロメトキシシクロヘキシル基、4,
 4-ジフルオロ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、ビスクロ[2, 2, 1]

ヘプター-2-イル基、3-メチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、
3, 3-ジメチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、1, 7, 7-トリ
メチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、ビスクロ [2. 2. 2]
オクター-2-イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-2-イル基、ビスクロ [3.
3. 1] ノナー-9-イル基、ビスクロ [3. 3. 2] デカー-2-イル基、ビスク
ロ [4. 4. 0] デカー-2-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカー
2-イル基、スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル基、スピロ [2. 5] オクター
4-イル基、スピロ [3. 4] オクター-5-イル基、スピロ [3. 5] ノナー-5-
イル基、スピロ [4. 4] ノナー-6-イル基、スピロ [4. 5] デカー-1-イル
基、スピロ [4. 5] デカー-6-イル基、スピロ [ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタ
ン-2, 1'-シクロプロパン] -3-イル基、スピロ [ビスクロ [2. 2. 1]
ヘプタン-2, 1'-シクロブタン] -3-イル基、スピロ [ビスクロ [2. 2.
1] ヘプタン-2, 1'-シクロペンタン] -3-イル基である (3) 記載の化
合物、又は (7) に記載の化合物、が挙げられる。

15 又、本発明は、

(10) 上記 (1) に記載の化合物を有効成分とするノシセプチン受容
体拮抗薬、

(11) 上記 (1) に記載の化合物を有効成分とする鎮痛薬、モルヒネ
に代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存
性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、
20 アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキ
ンソン病治療薬及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、
尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬、

(12) 上記 (1) に記載の化合物を患者に投与することを特徴とする、
25 鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、麻薬性鎮痛薬依存性克服、鎮痛作用増強、抗肥満、
脳機能改善、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療、痴呆症予防、抗痴
呆、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞踏病治療、抗うつ、尿崩症治療、
多尿症治療又は低血圧治療の方法、

(13) 鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、麻薬性鎮痛薬依存性克服、鎮痛

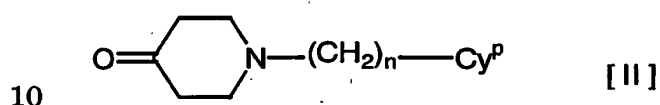
作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療、痴呆症予防、痴呆症予防薬、抗痴呆、精神分裂症治療、パーキンソン病治療薬及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療又は低血圧治療に適する医薬組成物の調製のための(1)に記載の化合物の使用、

5 用、

(14) 上記(1)に記載の化合物を含有する医薬組成物、に関する。

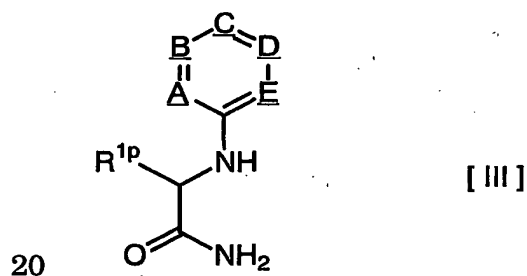
更に本発明は、

(15) 一般式 [I I]



[式中、Cy^Pは、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基若しくは低級アルキレンジオキシ基又は保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；nは、前記の意味を有する。]で表される化合物と、一般式 [I I I]

15



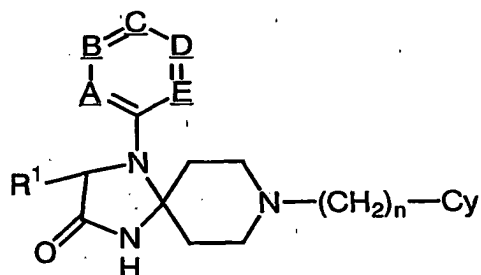
[式中、R^{1P}は、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、-Ar^{1P}で表される基若しくは-R^{2P}で表される基、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アル

カノイルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^{1p}$ で表される基及び $-R^{2p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基又は低級アルケニル基を意味し；

Ar^{1p} は、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基並びに保護されていてもよい、低級アルキルアミノ基、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を意味し；

R^{2p} は、保護されていてもよい酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基であって、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルフォニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、オキシ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、カルボキシメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい。；

A、B、C、D及びEは、前記の意味を有する。］で表される化合物とを反応させた後、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式〔I〕



[式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 、Cyは、前記の意味を有する。]で表される化合物、その塩又はエステル製造法に関する。

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 10 「低級アルコキシ基」とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、すなわち、炭素数1ないし6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。

- 15 「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記低級アルコキシカルボニル基を有するアルコキシカルボニルアミノ基、すなわち、炭素数2ないし7のアルコキシカルボニルアミノ基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

20 「低級アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルカノイル基、すなわち、炭素数2ないし7のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

- 25 「低級アルカノイルアミノ基」とは、前記低級アルカノイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」とは、前記低級アル

コキシ基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3のフッ素原子で置換されていてもよいアルコキシ基を意味し、例えば上記に例示したアルコキシ基に加えて、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

- 5 「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」とは、前記低級アルキル基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3のフッ素原子で置換されていてもよいアルキル基を意味し、例えば上記に例示したアルキル基に加えて、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基等が挙げられる。

「芳香族炭素環基」とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味する。

- 「芳香族複素環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、
15 同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記芳香族炭素環基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、
20 イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、
25 プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロ

ペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられる。

- 10 「シクロ低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「シクロ低級アルキルアミノ基」とは、前記シクロ低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基、すなわち、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基を意味する。

- 15 「低級アルキルアミノスルホニル基」とは、前記低級アルキルアミノ基を有するアルキルアミノスルホニル基を意味し、例えばメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、sec-ブチルアミノスルホニル基、tert-ブチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

- 20 「(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルアミノスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルアミノ)スルホニルアミノ基、(プロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(イソプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(ブチルアミノ)スルホニルアミノ基、(sec-ブチルアミノ)スルホニルアミノ基、(tert-ブチルアミノ)スルホニルアミノ基等が挙げられる。
- 25

「(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基」とは、前記ジ低級アルキルアミノスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジエチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、

(メチルプロピルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジイソプロピルアミノ) スルホニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、
5 プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、
sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルバモイル) アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルカルバモイル) アミノ基、(エチルカルバモイル) アミノ基、(プロピルカルバモイル) アミノ基、
10 (イソプロピルカルバモイル) アミノ基、(ブチルカルバモイル) アミノ基、(sec-ブチルカルバモイル) アミノ基、(tert-ブチルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、
15 エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルカルバモイル) アミノ基、(ジエチルカルバモイル) アミノ基、(エチルメチルカルバモイル) アミノ基、(ジプロピルカルバモイル) アミノ基、(メチルプロピルカルバモイル) アミノ基、(ジイソプロピルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。
20

「低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基を有するアルキルカルバモイルオキシ基を意味し、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、プロピルカルバモイルオキシ基、イソ
25 プロピルカルバモイルオキシ基、ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基を有するジアルキルカルバモイルオキシ基を意味し、例えばジメチルカル

バモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジプロピルカルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

5 「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基、すなわち、炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

10 「低級アルキリデン基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基を意味し、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基等が挙げられる。

15 「低級アルキレンジオキシ基」とは、炭素数1ないしは6の直鎖又は分岐状のアルキレンジオキシ基を意味し、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基、1, 2-ジメチルエチレンジオキシ基、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレンジオキシ基、2, 2-ジメチルプロピレンジオキシ基等が挙げられる。

20 「低級アルキレンオキシ基」とは、炭素数1ないしは6の直鎖又は分岐状のアルキレンオキシ基を意味し、例えばエチレンオキシ基、トリメチレンオキシ基、テトラメチレンオキシ基、ペンタメチレンオキシ基等が挙げられる。

25 「1, 2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、飽和又は不飽和の脂肪族炭素環基であって、1, 2又は3環性の環式基を意味し、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1, 3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、1, 3-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1, 3-シクロオクタジエニル基、1-シクロノネニル基、2-シクロノネニル基、3-シクロノネニル基、4-シクロノネニル基、1, 3-

- シクロノナジエニル基、1-シクロデセニル基、2-シクロデセニル基、3-シクロデセニル基、4-シクロデセニル基、1, 3-シクロデカジエニル基、1-シクロウンデセニル基、2-シクロウンデセニル基、1, 3-シクロウンデカジエニル基、1-シクロドデセニル基、2-シクロドデセニル基、1, 3-シクロ
- 5 ドデカジエニル基、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン-2-イル基、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター-3-イル基、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン-3-イル基、ビスクロ [2. 2. 2] オクター-2-イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-1-イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-2-イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-3-
- 10 -イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-6-イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル基、ビスクロ [3. 2. 2] ノナー-2-イル基、ビスクロ [3. 2. 2] ノナー-3-イル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-2-イル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-3-イル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-9-イル基、ビスクロ [4. 2. 1] ノナー-2-イル基、ビスクロ [4. 2. 1] ノナー-3-イル基、ビスクロ [4. 3. 0] ノナー-2-イル基、ビスクロ [4. 3. 0] ノナー-3-イル基、ビスクロ [3. 3. 2] デカー-2-イル基、ビスクロ [3. 3. 2] デカー-3-イル基、ビスクロ [4. 2. 2] デカー-2-イル基、ビスクロ [4. 2. 2] デカー-3-イル基、ビスクロ [4. 3. 1] デカー-2-イル基、ビスクロ [4. 3. 1] デカー-3-イル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-1-イル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-2-イル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-3-イル基、ビスクロ [3. 3. 3] ウンデカー-2-イル基、ビスクロ [3. 3. 3] ウンデカー-3-イル基、ビスクロ [4. 3. 2] ウンデカー-2-イル基、ビスクロ [4. 3. 2] ウンデカー-3-イル基、ビスクロ [4. 3. 2] ウンデカー-7-イル基、ビスクロ [4. 3. 2] ウンデカー-8-イル基、ト
- 25 リシクロ [3. 2. 1. 1^{3, 7}] ノナー-1-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカー-1-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカー-2-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、5, 6, 7, 8,

- 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-7-イル基、1-アセナフテニ
 ル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、2, 3-ジヒドロフェナレン
 -2-イル基、スピロ[2. 4]ヘプタ-4-イル基、スピロ[2. 5]オクタ
 -4-イル基、スピロ[3. 4]オクタ-5-イル基、スピロ[3. 5]ノナ-
 5-イル基、スピロ[4. 4]ノナ-6-イル基、スピロ[4. 5]デカ-1-
 5 イル基、スピロ[4. 5]デカ-6-イル基、スピロ[4. 5]デカ-7-イル
 基、スピロ[4. 5]デカ-8-イル基、スピロ[5. 5]ウンデカ-2-イル
 基、スピロ[5. 5]ウンデカ-3-イル基、スピロ[ビスクロ[2. 2. 1]ヘ
 10 プタン-2, 1'-シクロプロパン]-3-イル基、スピロ[ビスクロ[2. 2.
 2. 1]ヘプタン-2, 1'-シクロブタン]-3-イル基、スピロ[ビスクロ[2.
 2. 1]ヘプタン-2, 1'-シクロペンタン]-3-イル基等が挙げられる。

- 「酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有す
 る脂肪族複素環基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一
 又は異なって選ばれる1又は2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有す
 15 る5員又は6員の飽和又は不飽和単環式脂肪族複素環基を意味し、例えば1-ピ
 ロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-ピロリン-1-
 イル基、2-ピロリン-2-イル基、2-ピロリン-3-イル基、3-ピロリン
 -1-イル基、3-ピロリン-2-イル基、3-ピロリン-3-イル基、1-イ
 ミダゾリジニル基、2-イミダゾリジニル基、4-イミダゾリジニル基、2-イ
 20 ミダゾリン-1-イル基、2-イミダゾリン-2-イル基、2-イミダゾリン-
 4-イル基、4-イミダゾリン-1-イル基、4-イミダゾリン-2-イル基、
 4-イミダゾリン-5-イル基、1-ピラゾリジニル基、3-ピラゾリジニル基、
 4-ピラゾリジニル基、2-ピラゾリン-1-イル基、2-ピラゾリン-3-イ
 ル基、2-ピラゾリン-4-イル基、2-ピラゾリン-5-イル基、3-ピラゾ
 25 リン-1-イル基、3-ピラゾリン-2-イル基、3-ピラゾリン-3-イル基、
 3-ピラゾリン-4-イル基、3-ピラゾリン-5-イル基、1-ピペリジル基、
 2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、
 2-ピペラジニル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、4-モルホリ
 ニル基、2-チオモルホリニル基、3-チオモルホリニル基、4-チオモルホリ

- ニル基、2-オキサゾリジニル基、3-オキサゾリジニル基、4-オキサゾリジニル基、5-オキサゾリジニル基、2-オキサゾリン-2-イル基、2-オキサゾリン-4-イル基、2-オキサゾリン-5-イル基、3-オキサゾリン-2-イル基、3-オキサゾリン-4-イル基、3-オキサゾリン-5-イル基、4-オキサゾリン-2-イル基、4-オキサゾリン-3-イル基、4-オキサゾリン-4-イル基、4-オキサゾリン-5-イル基、2-チアゾリジニル基、3-チアゾリジニル基、4-チアゾリジニル基、5-チアゾリジニル基、2-チアゾリン-2-イル基、2-チアゾリン-4-イル基、2-チアゾリン-5-イル基、3-チアゾリン-2-イル基、3-チアゾリン-4-イル基、3-チアゾリン-5-イル基、4-チアゾリン-2-イル基、4-チアゾリン-3-イル基、4-チアゾリン-4-イル基、4-チアゾリン-5-イル基、2-トリアゾリン-1-イル基、2-トリアゾリン-3-イル基、2-トリアゾリン-4-イル基、2-トリアゾリン-5-イル基、2-テトラゾリン-1-イル基、2-テトラゾリン-5-イル基、1, 3-オキサチオラン-2-イル基、1, 3-オキサチオラン-4-イル基、1, 3-オキサチオラン-5-イル基、1, 3-ジチオラン-2-イル基、1, 3-ジチオラン-4-イル基、1, 3-ジチオリン-2-イル基、1, 3-ジチオリン-4-イル基、1, 2-ジチオラン-3-イル基、1, 2-ジチオラン-4-イル基、2-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロフラニル基、2, 5-ジヒドロフラン-2-イル基、2, 5-ジヒドロフラン-3-イル基、1, 3-ジオキサラン-2-イル基、1, 3-ジオキサラン-4-イル基、1, 3-ジオキサリン-2-イル基、1, 3-ジオキサリン-4-イル基、2-イソオキサゾリジニル基、3-イソオキサゾリジニル基、4-イソオキサゾリジニル基、5-イソオキサゾリジニル基、2-テトラヒドロチオフェニル基、3-テトラヒドロチオフェニル基、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-2-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-6-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル基、

1, 2-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-6-イル基、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-1-イル基、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル基、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル基、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-5-イル基、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-6-イル基、3, 4-ジヒドロピリミジン-2-イル基、3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル基、3, 4-ジヒドロピリミジン-4-イル基、3, 4-ジヒドロピリミジン-5-イル基、3, 4-ジヒドロピリミジン-6-イル基、2, 3-ジヒドロピリダジン-2-イル基、2, 3-ジヒドロピリダジン-3-イル基、2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イル基、2, 3-ジヒドロピリダジン-5-イル基、2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル基、2-キヌクリジニル基、3-キヌクリジニル基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基」とは、前記低級アルカノイル基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3のフッ素原子で置換されていてもよいアルカノイル基を意味し、例えば上記に例示したアルカノイル基に加えて、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基」とは、前記低級アルカノイルアミノ基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3のフッ素原子で置換されていてもよいアルカノイルアミノ基を意味し、例えば上記に例示したアルカノイルアミノ基に加えて、フルオロアセチルアミノ基、ジフルオロアセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニルメチル基」とは、前記低級アルコキシカルボニル基にモノ置換されたメチル基を意味し、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基等が挙げられる。

ル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイルメチル基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたメチル基を意味し、例えばメチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基、イソプロピルカルバモイルメチル基、ブチルカルバモイルメチル基、*sec*-ブチルカルバモイルメチル基、*tert*-ブチルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルメチル基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたメチル基を意味し、例えばジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基、エチルメチルカルバモイルメチル基、ジプロピルカルバモイルメチル基、メチルプロピルカルバモイルメチル基、ジイソプロピルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

一般式〔I〕で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性の複素環を有する場合の当該塩基性複素環における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

一般式〔I〕で表される化合物の「エステル」としては、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的な

- ものを意味し、エステルとして例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の低級アルキルエステル、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル
- 5 基とのエステル、アリル基、2-ブテニル基等の低級アルケニルエステル、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキルエステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキルエステル、メトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等の低級アルコキシ
- 10 カルボニルアルキルエステル、カルボキシメチル基等の低級カルボキシアルキルエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、カルバモイルオキシメチル基等の低級カルバモイルオキシアルキルエステル、フタリジルエステル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソ
- 15 -ール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル等が挙げられる。

一般式 [I] で表される 4-オキソイミダゾリジン-2-スピロ-含窒素複素環式化合物

- 20 一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

A、B、C、D及びEは、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味する。

- 25 該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が好適である。

A、B、C、D及びEが窒素原子を意味する場合、そのいずれか1つのみが窒素原子であり、且つ他のものはハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である化合物が好適である。

なかでもA、B、C、D及びEとしては、ハロゲン原子で置換されていてもよ

いメチン基、より好ましくは無置換のメチン基が好適である。

R^1 は、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、 $-Ar^1$ で表される基若しくは $-R^2$ で表される基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、
 5 (低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、
 10 低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、低級アルキル基又は低級アルケニル基を意味する。

15 R^1 としては、 $-Ar^1$ で表される基若しくは $-R^2$ で表される基、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アル
 20 キルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、
 25 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、低級アルキル基等が好適である。

R^1 の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

R^1 のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチ

ル基、シクロペンチル基等が好適である。

- Ar¹は、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素で置換されて
- 5 いてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシメチル基及びアミノメチル基からなる群より選ばれる置換基を同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択して有していてもよい芳香族炭素環基又は複素環基を意味する。

- Ar¹の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が好適であり、又、芳香族複素環基としては、例えばピリジル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、
- 10 テトラゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等が好適である。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

- 15 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

- 該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。
- 20

該置換基の低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等が好適である。

- 25 該置換基のフッ素で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基のフッ素で置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基等が好適である。

Ar¹としては、上記置換基を有していてもよい単環性の芳香族炭素又は複素環基が好適であり、具体的にはフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、3-アミノフェニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-アミノフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、1-テトラゾリル基、5-テトラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、1-(1, 2, 4-トリアゾリル)基、3-(1, 2, 4-トリアゾリル)基、1-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、4-(1, 2, 3-トリアゾリル)基等が挙げられ、中でも3-アミノフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、3-ピラゾリル基、5-テトラゾリル基、3-(1, 2, 4-トリアゾリル)基、4-(1, 2, 3-トリアゾリル)基等が好適である。

R²は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基であって、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、

カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基及びカルボキシメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味する。

- 「酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を有する
- 5 脂肪族複素環基であって、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル
- 10 基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基及びカルボキシメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基」とは、無置換の前記、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群
- 15 より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基を意味し、該置換基はアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アル
- 20 キル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基及びカルボキシメチル基からなる群
- 25 より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基等が好適である。

- 5 該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

- 10 該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基としては、例えばアセチル基、トリフルオロアセチル基等が好適である。

- 15 該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

- 20 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

置換基の低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニルメチル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基等が好適である。

- 25 該置換基の低級アルキルカルバモイルメチル基としては、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイルメチル基としては、ジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基等が好適である。

「酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有す

る脂肪族複素環基」の置換基としては、例えばアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基等が好適である。

「酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基」としては、例えば1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、4-モルホリニル基、2-ピペラジニル基、2-チオモルホリニル基、3-チオモルホリニル基等が好適である。

したがって、 R^2 の酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、例えば1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピロリジン-3-イル基、2-オキソピロリジン-4-イル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-2-イル基、4-オキソイミダゾリジン-3-イル基、4-オキソイミダゾリジン-5-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-1-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-3-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-5-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、2-オキソオキサゾリジン-4-イル基、2-オキソオキサゾリジン-5-イル基、2-オキソ-5H-フラン-3-イル基、2-オキソ-5H-フラン-4-イル基、2-オキソ-5H-フラン-5-イル基、4-オキソ-1,3-ジオキサラン-2-イル基、4-オキソ-1,3-ジオキサラン-5-イル基、2-オキソ-1,3-ジオキサリン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-2-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-5-イル基、5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-1

- ーイル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-4-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-4-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-1-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-2-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-4-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-2-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-5-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-1-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-5-イル基、4-オキソチアゾリジン-2-イル基、4-オキソチアゾリジン-3-イル基、4-オキソチアゾリジン-5-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-4-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-4-イル基、2-オキソピリジン-1-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-6-イル基、4-オキソピリジン-1-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-2-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-4, 5-ジヒドロピリミジン-3-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-4-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-5-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-6-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソピリミジン-1-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-4-

イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリ
 ミジン-6-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-2-イル基、4-オキソ
 ピリミジン-3-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-5-イル基、4-オ
 キソ-3H-ピリミジン-6-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-
 5 2-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-3-イル基、チオモルホニ
 ル-1, 1-ジオキシド-4-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-1-イル
 基、2, 4-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-
 5-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-6-イル基、2, 6-ジオキソピペ
 ラジン-1-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-3-イル基、2, 6-ジオ
 キソピペラジン-4-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-1-イル基、2,
 6-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-4-イル
 基、2H-ピリミジン-1-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-2-イル基、
 1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-5-
 イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-6-イル基、1-ピペリジル基、2-ピ
 15 ペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、2-モルホリニル基、3-
 モルホリニル基、4-モルホリニル基、2-メトキシメチルピロリジン-1-イ
 ル基、1-トリフルオロアセチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジ
 ン-4-イル基、1-メチルピペリジン-3-イル基、4, 4-ジメチルモルホ
 リン-3-イル基、1-エチルピペリジン-3-イル基、4-トリフルオロアセ
 20 チルモルホリン-3-イル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-
 イル基等が好適である。

R^1 の-Ar¹で表される基としては、フェニル基、3-フルオロフェニル基、
 3-メチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、3-アミノフェ
 ニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メトキシカルボニルアミ
 25 ノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-
 トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルアミノフ
 ェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-アミノフェニル基、4-メチル
 スルホニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、4-
 アセチルアミノフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメチル

- フェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、5-テトラゾリル基、
- 5 2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-(1, 2, 4-トリアゾリル)基、4-(1, 2, 3-トリアゾリル)基が好適である。

- R^1 の- R^2 で表される基としては、例えば2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-3-イル基、2-オキソピロリジン-4-イル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、4-オキソイミダゾリジン-2-イル基、4-オキソイミダゾリジン-5-イル基、2-オキソイミダゾリジン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-3-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-5-イル基、2-オキソオキサゾリジン-4-イル基、2-オキソオキサゾリジン-5-イル基、2-オキソ-5H-フラン-3-イル基、2-オキソ-5H-フラン-4-イル基、2-オキソ-5H-フラン-5-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-2-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-5-イル基、2-オキソ-1, 3-ジオキソリン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-5-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-4-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-4-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-2-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-5-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-5-イル基、4-オキソチアゾリジン-2-イル基、4-オキソチアゾリジン-5-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-4-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-4-イル基、2-オキソ-1H
- 10 基、4-オキソイミダゾリジン-5-イル基、2-オキソイミダゾリジン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-3-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-5-イル基、2-オキソオキサゾリジン-4-イル基、2-オキソオキサゾリジン-5-イル基、2-オキソ-5H-フラン-3-イル基、2-オキソ-5H-フラン-4-イル基、2-オキソ-5H-フラン-5-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-2-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-5-イル基、2-オキソ-1, 3-ジオキソリン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-5-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-4-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-4-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-2-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-5-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-5-イル基、4-オキソチアゾリジン-2-イル基、4-オキソチアゾリジン-5-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-4-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-4-イル基、2-オキソ-1H
- 15 25

- ーピリジンー3-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-6-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-2-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-4-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-5-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-6-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-6-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-2-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-5-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-6-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-2-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-3-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-6-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-2-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-6-イル基、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、1-トリフルオロアセチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-メチルピペリジン-3-イル基、4, 4-ジメチルモルホリン-3-イル基、1-エチルピペリジン-3-イル基、4-トリフルオロアセチルモルホリン-3-イル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル基等が挙げられ、中でも3-ピペリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、2-ペラジニル基等が好適である。

「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、

- (低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。
- 20 該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子等が好適である。
- 該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。
- 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。
- 25 該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。
- 置換基のシクロ低級アルキルアミノ基としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基等が好適である。
- 該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニ

ルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（メチルアミノ）スルホニルアミノ基、（エチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

- 5 該置換基の（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（ジメチルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジエチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

- 10 該置換基の（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

- 15 該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

- 20 該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

- 25 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

R^1 の該低級アルキル基の置換基として $-Ar^1$ で表される芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が、芳香族複素環基としては、例えばピリジル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等が好適

である。

- R^1 の該低級アルキル基の置換基として $-R^2$ で表される基としては、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピロリジン-3-イル基、2-オキソピロリジン-4-イル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-2-イル基、4-オキソイミダゾリジン-3-イル基、4-オキソイミダゾリジン-5-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-1-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-3-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-5-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、2-オキソオキサゾリジン-4-イル基、2-オキソオキサゾリジン-5-イル基、2-オキソ-5H-フラン-3-イル基、2-オキソ-5H-フラン-4-イル基、2-オキソ-5H-フラン-5-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-2-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-5-イル基、2-オキソ-1, 3-ジオキサリン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-2-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-5-イル基、5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-4-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-4-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-1-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-2-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-4-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-2-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-5-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-1-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-5-イル基、4-オキソチアゾリジン-2-イル基、4-オキソチアゾリジン-3-イル基、4-オキソチアゾリジン-5-イル基、2, 5-ジオキソピロリ

- ジン-1-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-4-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-4-イル基、2-オキソピリジン-1-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-6-イル基、4-オキソピリジン-1-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-2-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-4, 5-ジヒドロピリミジン-3-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-4-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-5-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-6-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソピリミジン-1-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-6-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-2-イル基、4-オキソピリミジン-3-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-5-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-6-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-2-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-3-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-4-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-1-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-6-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-4-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-1-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-4-イル基、2H-ピリミジン

-1-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-2-イル基、1, 2-ジヒドロピ
 リミジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル基、1, 2-ジ
 ヒドロピリミジン-6-イル基、1-ピペリジル基、2-ピペリジル基、3-ピ
 ペリジル基、4-ピペリジル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、4
 5 -モルホリニル基、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル基、1-トリフル
 オロアセチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、2,
 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル基等が挙げられ、中でも2-ピ
 ロリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、4-モルホリニル基等が好
 適である。

- 10 R^1 の「該基を有する低級アルキル基」の低級アルキル基としては、メチル基、
 エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等、より好ましくは
 メチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

- R^1 の「該基を有する低級アルキル基」の置換基としては、例えばハロゲン原
 子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキル
 15 アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低
 級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニル
 アミノ基、カルバモイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい
 低級アルコキシ基、カルボキシ基、 $-Ar^1$ で表される基、 $-R^2$ で表される基
 等が好適である。

- 20 R^1 の「該基を有する低級アルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロ
 ピル基、ブチル基、ペンチル基、イソプロピル基、イソブチル基、シクロプロピ
 ルメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ヒ
 ドロキシエチル基、3, 3-ジフルオロプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロ
 エチル基、シクロプロピルメチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ア
 25 ミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-
 ジエチルアミノエチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(ア
 ミノスルホニルアミノ)エチル基、2-[(ジメチルアミノスルホニル) アミノ
]エチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基、
 3-アミノプロピル基、3-メチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノプロ

ピル基、3-ジエチルアミノプロピル基、3-(メチルスルホニルアミノ)プロ
 ピル基、3-(アミノスルホニルアミノ)プロピル基、3-[(ジメチルアミノ
 スルホニル)アミノ]プロピル基、3-(カルバモイルアミノ)プロピル基、3-
 5 -ヒドロキシプロピル基、4-アミノブチル基、4-メチルアミノブチル基、4-
 ジメチルアミノブチル基、4-ジエチルアミノブチル基、4-(メチルスルホ
 ニルアミノ)ブチル基、4-(アミノスルホニルアミノ)ブチル基、4-[(ジ
 メチルアミノスルホニル)アミノ]ブチル基、4-(カルバモイルアミノ)ブチ
 ル基、4-ヒドロキシブチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-
 (カルバモイルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基、ベンジル基、2-ピ
 10 リジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、1-ピロリジ
 ニルメチル基、2-ピロリジニルメチル基、3-ピロリジニルメチル基、(2-
 オキソピロリジン-1-イル)メチル基、(2-オキソピロリジン-3-イル)
 メチル基、(2-オキソピロリジン-4-イル)メチル基、(2-オキソピロリ
 ジン-5-イル)メチル基、2-モルホリニルメチル基、3-モルホリニルメチ
 15 ル基、4-モルホリニルメチル基、2-(1-ピロリジニル)エチル基、2-(
 2-ピロリジニル)エチル基、2-(3-ピロリジニル)エチル基、2-(2-
 オキソピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソピロリジン-3-イ
 ル)エチル基、2-(2-オキソピロリジン-4-イル)エチル基、2-(2-
 オキソピロリジン-5-イル)エチル基、2-(2-モルホリニル)エチル基、
 20 2-(3-モルホリニル)エチル基、2-(4-モルホリニル)エチル基等が挙
 げられ、中でも2-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、3-
 ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-ピロリジニルメ
 チル基、2-(2-ピロリジニル)エチル基、(2-オキソピロリジン-5-イ
 ル)メチル基、2-(2-オキソピロリジン-5-イル)エチル基、4-モルホ
 25 リニルメチル基、2-(4-モルホリニル)エチル基等が好適である。

「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、
 ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニ
 ルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルア
 ミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、

(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルケニル基」とは、無置換の前記低級アルケニル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルケニル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

20 該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子等が好適である。

該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

25 該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基のシクロ低級アルキルアミノ基としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基が好適である。

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニ

ルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（メチルアミノ）スルホニルアミノ基、（エチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

- 5 該置換基の（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（ジメチルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジエチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

- 10 該置換基の（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロ

- 15 メトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

- 20 該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

- 25 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

R^1 の該低級アルケニル基の置換基として $-Ar^1$ で表される芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が、芳香族複素環基としては、例えばピリジル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等が好適

である。

- R^1 の該低級アルケニル基の置換基として $-R^2$ で表される基としては、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピロリジン-3-イル基、2-オキソピロリジン-4-イル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-2-イル基、4-オキソイミダゾリジン-3-イル基、4-オキソイミダゾリジン-5-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-1-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-3-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-4-イル基、2-オキソ-3-ピロリン-5-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、2-オキソオキサゾリジン-4-イル基、2-オキソオキサゾリジン-5-イル基、2-オキソ-5H-フラン-3-イル基、2-オキソ-5H-フラン-4-イル基、2-オキソ-5H-フラン-5-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-2-イル基、4-オキソ-1, 3-ジオキサラン-5-イル基、2-オキソ-1, 3-ジオキサリン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-2-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-4-イル基、3-オキソイソオキサゾリジン-5-イル基、5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-ピラゾリン-4-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-1-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-3-イル基、5-オキソ-2-トリアゾリン-4-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-1-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-2-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-3-イル基、5-オキソ-3-ピラゾリン-4-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-2-イル基、4-オキソ-2-オキサゾリン-5-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-1-イル基、2-オキソ-4-イミダゾリン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-4-イル基、2-オキソテトラヒドロチオフェン-5-イル基、4-オキソチアゾリジン-2-イル基、4-オキソチアゾリジン-3-イル基、4-オキソチアゾリジン-5-イル基、2, 5-ジオキソピロリ

- ジン-1-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-4-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル基、1, 4-ジヒドロピリジン-4-イル基、2-オキソピリジン-1-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリジン-6-イル基、4-オキソピリジン-1-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-2-イル基、4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基、2-オキソ-4, 5-ジヒドロピリミジン-3-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-4-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-5-イル基、2-オキソ-3H-4, 5-ジヒドロピリミジン-6-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-5H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソピリミジン-1-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-5-イル基、2-オキソ-1H-ピリミジン-6-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-2-イル基、4-オキソピリミジン-3-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-5-イル基、4-オキソ-3H-ピリミジン-6-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-2-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-3-イル基、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド-4-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-1-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソピペリジン-6-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-4-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-1-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル基、2, 6-ジオキソピペリジン-4-イル基、2H-ピリミジン

-1-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-2-イル基、1, 2-ジヒドロピ
 リミジン-4-イル基、1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル基、1, 2-ジ
 ヒドロピリミジン-6-イル基、1-ピペリジル基、2-ピペリジル基、3-ピ
 ペリジル基、4-ピペリジル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、4
 5 -モルホリニル基、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル基、1-トリフル
 オロアセチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、2,
 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル基等が挙げられ、中でも2-ピ
 ロリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、4-モルホリニル基等が好
 適である。

- 10 R^1 の「該基を有する低級アルケニル基」の低級アルケニル基としては、ビニ
 ル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、
 3-ブテニル基等が好適である。

R^1 の「該基を有する低級アルケニル基」の置換基としては、例えばハロゲン
 原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキ
 ルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（
 15 低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニ
 ルアミノ基、カルバモイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよ
 い低級アルコキシ基、カルボキシ基、 $-Ar^1$ で表される基、 $-R^2$ で表される
 基等が好適である。

- 20 R^1 の「該基を有する低級アルケニル基」としては、ビニル基、1-プロペニ
 ル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、
 3-フルオロ-1-プロペニル基、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル
 基、4-フルオロ-2-ブテニル基、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテニル
 基、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブテニル基、2-シクロプロピルビニル基、
 25 3-シクロプロピル-1-プロペニル基、3-シクロプロピル-2-プロペニル
 基、3-ヒドロキシ-1-プロペニル基、4-ヒドロキシ-2-ブテニル基、4
 -ヒドロキシ-1-ブテニル基、3-アミノ-1-プロペニル基、3-メチルア
 ミノ-1-プロペニル基、3-ジメチルアミノ-1-プロペニル基、3-ジエチ
 ルアミノ-1-プロペニル基、3-メチルスルホニルアミン-1-プロペニル基、

3-アミノスルホニルアミノ-1-プロペニル基、3-ジメチルアミノスルホニルアミノ-1-プロペニル基、3-カルバモイルアミノ-1-プロペニル基、4-アミノ-2-ブテニル基、4-メチルアミノ-2-ブテニル基、4-ジメチルアミノ-2-ブテニル基、4-ジエチルアミノ-2-ブテニル基、4-メチルスルホニルアミン-2-ブテニル基、4-アミノスルホニルアミノ-2-ブテニル基、4-ジメチルアミノスルホニルアミノ-2-ブテニル基、4-カルバモイルアミノ-2-ブテニル基、3-メトキシ-1-プロペニル基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、3-(2-ピリジル)-1-プロペニル基、3-(3-ピリジル)-1-プロペニル基、3-(2-モルホリニル)-1-プロペニル基、3-(3-モルホリニル)-1-プロペニル基等が好適である。

従って上記R¹のなかでも3-ピペリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、2-ピペラジニル基であるものが特に好適である。

15 R¹は、オキソイミダゾリジン環上の5位に結合しており、この5位の炭素原子は不斉炭素となるが、その場合のR¹の立体配置は(R)配置、(S)配置のいずれでも差し支えない。

Cyは、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味する。

25 Cyとしては、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキレンオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基等が好適である。

「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニ

- ル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は
- 5 3環性脂肪族炭素環基」とは、無置換の炭素数5ないし15の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する炭素数5ないし15の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

- 15 該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

該置換基の低級アルキリデン基としては、例えばメチレン基、エチリデン基等が好適である。

- 20 該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキレンジオキシ基としては、例えばエチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が好適である。

- 25 該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロ

メトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

Cyの置換基としては、例えばフッ素原子、シクロプロピル基、メチレン基、ビニル基、エチニル基、エチレンジオキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、水酸基等が挙げられ、中でもフッ素原子、シクロプロピル基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、水酸基等が好適である。

Cyの炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基としては、炭素数が5ないし13、より好ましくは5ないし11の1、2、3環性脂肪族炭素環基が好適である。

より具体的には、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクター-2-イル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクター-2-イル基、ビシクロ[3. 3. 1]ノナー-9-イル基、ビシクロ[3. 3. 2]デカー-2-イル基、ビシクロ[4. 4. 0]デカー-2-イル基、トリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカー-1-イル基、スピロ[2. 4]ヘプター-4-イル基、スピロ[2. 5]オクター-4-イル基、スピロ[3. 4]オクター-5-イル基、スピロ[3. 5]ノナー-5-イル基、スピロ[4. 4]ノナー-6-イル基、スピロ[4. 5]デカー-1-イル基、スピロ[4. 5]デカー-6-イル基、スピロ[ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2, 1'-シクロプロパン]-3-イル基、スピロ[ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2, 1'-シクロプロパン]-3-イル基、スピロ[ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2, 1'-シクロペンタン]-3-イル基等が好適であり、特にシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、ビシクロ[3. 3. 1]ノナー-9-イル基、

ビスクロ [3. 3. 2] デカー-2-イル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-2-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカー-1-イル基、スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル基、スピロ [2. 5] オクター-4-イル基、スピロ [3. 4] オクター-5-イル基、スピロ [3. 5] ノナー-5-イル基、スピロ [4. 4] ノナー-6-イル基、スピロ [4. 5] デカー-1-イル基、スピロ [4. 5] デカー-6-イル基、スピロ [ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 1'-シクロプロパン] -3-イル基等が好ましい。

したがって、Cyとしては、例えばシクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、シクロヘプチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-ヒドロキシシクロオクチル基、2-メチルシクロペンチル基、2, 2-ジメチルシクロペンチル基、2, 2, 4-トリメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、2, 3-ジメチルシクロヘキシル基、2, 4-ジメチルシクロヘキシル基、2, 6-ジメチルシクロヘキシル基、2, 2, 4-トリメチルシクロヘキシル基、2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシル基、2-エチルシクロヘキシル基、2-イソプロピルシクロヘキシル基、2-トリフルオロメチルシクロヘキシル基、2-(2, 2-ジフルオロエチル)シクロヘキシル基、2-トリフルオロメトキシシクロヘキシル基、4, 4-ジフルオロ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、3-メチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、3, 3-ジメチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、1, 7, 7-トリメチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、ビスクロ [2. 2. 2] オクター-2-イル基、ビスクロ [3. 2. 1] オクター-2-イル基、ビスクロ [3. 3. 1] ノナー-9-イル基、ビスクロ [3. 3. 2] デカー-2-イル基、ビスクロ [4. 4. 0] デカー-2-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカー-2-イル基、スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル基、スピロ [2. 5] オクター-4-イル基、スピロ [3. 4] オクター-5-イル基、スピロ [3. 5] ノナー-5-イル基、スピロ [4. 4] ノナー-6-イル基、スピロ [4. 5] デカー-1-イル基、スピロ [4. 5] デカー-6-イル基、スピロ [ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 1'-シクロプロパン] -3-イル基、スピロ [ビスクロ [2.

2. 1] ヘプタン-2, 1'-シクロブタン]-3-イル基、スピロ [ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 1'-シクロペンタン]-3-イル基等が好ましい。

nは、1又は2を意味する。

5 nは、1が好適である。

本発明の一般式 [I] で表される化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式 [I] で表される化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

10 又、本発明の一般式 [I] で表される化合物の種々の結晶、水和物及び溶媒和物も本発明の範囲に属する。

更に本発明の一般式 [I] で表される化合物のプロドラッグもまた本発明の範囲に属する。一般的に、そのようなプロドラッグは、生体内で必要とされる化合物に容易に変換されうる本発明化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明に係る各種疾患の予防、治療等の方法においては、「投与」という言葉は、特定した化合物の投与のみならず、患者に投与した後、生体内で当該特定した化合物に変換される化合物の投与を含む。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び製造のための常套手段は、例えば "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier出版, 1985年等に記載され、ここに引用してその記載全体を本願明細書の一部となす。これらの化合物の代謝物は、本発明化合物を生物学的環境に置くことによって産生される活性化合物を含み、本発明の範囲に属する。

本願発明の一般式 [I] で表される具体的な化合物としては、例えば1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ

- [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1,

- 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ピラジニル-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリミジニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキサゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキサゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(5-テトラゾリル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-8-シクロオクチルメチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ

- エチル) - 8 - シクロオクチルメチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 8 - シクロオクチルメチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 8 - シクロオクチルメチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (2 - ピリジル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (4 - イミダゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5]
- 10 デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (2 - イミダゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (2 - チアゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (4 - チアゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (3 - アミノフェニル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - ピラジニル - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (2 - ピリミジニル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (4 - ピリミジニル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (2 - オキサゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (4 - オキサゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (5 - テトラゾリル) - 8 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) メチル - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、1 - フェニル - 2 - (2 - ピリダジニル) - 8 -

- (2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ピラジニル-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ

- ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリミジニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキサゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキサゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
- 10 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(5-テトラゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-
- 15 モルホリニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
- 20 デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-(2-メチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザス

- ピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル) -
8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル) -8-(2-
メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
5 3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル) -8-(2-メチルシクロヘ
キシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2-(4-チアゾリル) -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-
(3-アミノフェニル) -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4,
10 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニ
ル-8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル) -8-(2-
メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル) -8-(2-メチルシクロ
15 ヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1-フェニル-2-(2-オキサゾリル) -8-(2-メチルシクロヘキシル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニ
ル-2-(4-オキサゾリル) -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-
20 テトラゾリル) -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニ
ル) -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリア
ゾリル)] -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザ
25 スピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-
トリアゾリル)] -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリ
ニル) -8-(2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル) -

- 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -
- 5 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリジル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-イミダゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリ
- 10 アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-イミダゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-チアゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフル
- 15 ルオロフェニル) - 2 - (4-チアゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (3-アミノフェニル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ピラジニル - 8 - (2-メチル
- 20 シクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリミジニル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-ピリミジニル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
- 25 ロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-オキサゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-オキサゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェ

- ニル) - 2 - (5-テトラゾリル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-
 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフ
 ルオロフェニル) - 2 - (2-ピリダジニル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシ
 ル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3,
 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [3 - (1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8 -
 5 (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
 デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [4 - (1, 2,
 3-トリアゾリル)] - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-
 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニ
 10 ル) - 2 - (2-モルホリニル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-
 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフ
 ルオロフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) - 8 - (2-メチルシクロヘ
 キシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 -
 (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8 -
 15 (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
 デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2, 3-ジヒ
 ドロキシプロピル) - 8 - (2-メチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-
 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-ピリジ
 ル) - 8 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザ
 20 スピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (4-イミダゾリル) -
 8 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
 [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-イミダゾリル) - 8 -
 (2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-チアゾリル) - 8 - (2, 2-
 25 ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ
 ン-3-オン、1-フェニル-2 - (4-チアゾリル) - 8 - (2, 2-ジメチ
 ルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
 オン、1-フェニル-2 - (3-アミノフェニル) - 8 - (2, 2-ジメチルシ
 クロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ

- ン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1,2,4-トリアゾリル)]-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1,2,3-トリアゾリル)]-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジニル)-8-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリル)-8-(2,2-

- ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ピラジニル-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリミジニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキサゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキサゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(5-テトラゾリル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-

- 8 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-
モルホリニル) - 8 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル)
5 ル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) - 8 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3,
5-ジフルオロフェニル) - 2 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8 - (2,
2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2, 3-ジヒ
10 ドロキシプロピル) - 8 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-ピ
リジル) - 8 - (2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザス
ピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (4-イミダゾリル) -
8 - (2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
15 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-イミダゾリル) - 8 - (2-
エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-フェニル-2 - (2-チアゾリル) - 8 - (2-エチルシクロヘ
キシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2 - (4-チアゾリル) - 8 - (2-エチルシクロヘキシル) メチル-
20 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 -
(3-アミノフェニル) - 8 - (2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニ
ル-8 - (2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-ピリミジニル) - 8 - (2-
25 エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-フェニル-2 - (4-ピリミジニル) - 8 - (2-エチルシクロ
ヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1-フェニル-2 - (2-オキサゾリル) - 8 - (2-エチルシクロヘキシル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニ

- ル-2-(4-オキサゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-
テトラゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニ
5 ル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリア
ゾリル)]-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザ
スピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-
トリアゾリル)]-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-ト
10 リアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリ
ニル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-
8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.
5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-
15 8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.
5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-
8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.
5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリ
ジル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
20 ロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-
イミダゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-
2-(2-イミダゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェ
25 ニル)-2-(2-チアゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,
5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-(2-エチルシ

- クロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ピラジニル-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリミジニル)-8-
- 5 (2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキサゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリア
- 10 ザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキサゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(5-テトラゾリル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-
- 15 ルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
- 20 カン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-
- 25 キシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(2-エチルシクロヘキシル) メチル-1, 4, 8-

- トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジ
ル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-
イミダゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メ
5 チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-
2-(2-イミダゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘ
プタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
10 オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2.
2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル)-8-(3, 3-
ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-(3, 3-
15 ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル)-8-
(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-ト
リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジ
ニル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1,
20 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-
オキサゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-
2-(4-オキサゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプタ-2-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
25 フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1]
ヘプタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-(3, 3-ジメチル [2.
2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)] -

- 8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-
トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1,
2,3-トリアゾリル)]-8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-
イル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-
5 フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(3,3-ジメチル[2.2.1]
ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-
オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(3,3-ジメチル
[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.
5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-
10 8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-
トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2,3-ジ
ヒドロキシプロピル)-8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イ
ル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,
5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-8-(3,3-ジメチル[2.
15 2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デ
カン-3-オン、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリ
ル)-8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,
4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,5-ジフルオ
ロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(3,3-ジメチル[2.2.
20 1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-
3-オン、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-
(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-ト
リアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-
2-(4-チアゾリル)-8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-
25 イル)メチル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-
(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-(3,3-
ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-1,4,8-トリアザスピ
ロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ピ
ラジニル-8-(3,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル-

- 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフル
ロオロフェニル) - 2-(2-ピリミジニル) - 8-(3, 3-ジメチル [2.
2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-ピリミジニ
5 ル) - 8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオ
ロフェニル) - 2-(2-オキサゾリル) - 8-(3, 3-ジメチル [2. 2.
1] ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-オキサゾリル) -
10 8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニ
ル) - 2-(5-テトラゾリル) - 8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプ
ター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ
ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ピリダジニル) - 8-(3,
15 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザ
スピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-
[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1]
ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-[4-(1, 2, 3-トリア
20 ズリル)] - 8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル) - 2-(2-モルホリニル) - 8-(3, 3-ジメチル [2.
2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ヒドロキシ
25 エチル) - 8-(3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル) - 2-(1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8-(3, 3-ジメ
チル [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2, 3-

- ジヒドロキシプロピル) - 8 - (3, 3-ジメチル [2. 2. 1] ヘプター-2-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2- (2-ピリジル) - 8 - (トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デ
5 カ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ
ン、1-フェニル-2- (4-イミダゾリル) - 8 - (トリシクロ [3. 3. 1.
1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ
ン-3-オン、1-フェニル-2- (2-イミダゾリル) - 8 - (トリシクロ [3.
3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-チアゾリル) - 8 - (トリシ
10 クロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザス
ピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (4-チアゾリル) - 8 -
(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-ト
リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (3-アミノフェ
ニル) - 8 - (トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1,
15 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラ
ジニル-8- (トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-
ピリミジニル) - 8 - (トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-
20 2- (4-ピリミジニル) - 8 - (トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2- (2-オキサゾリル) - 8 - (トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}]
デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1-フェニル-2- (4-オキサゾリル) - 8 - (トリシクロ [3. 3.
25 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1-フェニル-2- (5-テトラゾリル) - 8 - (トリシク
ロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-ピリダジニル) - 8 -
(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-ト

- リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3,

- 5-ジフルオロフェニル) - 2-ピラジニル-8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ピリミジニル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-ピリミジニル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-オキサゾリル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-オキサゾリル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(5-テトラゾリル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ピリダジニル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)] - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-モルホリニル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ヒドロキシエチル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8-(トリシクロ [3. 3. 1. 1^{3,7}] デカ-2-イル) メチル-1,

- 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオ
ロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(トリシクロ [3.
3. 1. 1^{3, 7}] デカ-2-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-(スピロ [2.
5 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-(スピロ [2. 4]
ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプ
10 タ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ
ン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-
4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
15 フェニル-2-(3-アミノフェニル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2-ピラジニル-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-
(2-ピリミジニル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1,
20 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-
ピリミジニル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オ
キサゾリル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサ
25 ゾリル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-ト
リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾ
リル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニ
ル)-8-(スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリア
ザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-

- トリアゾリル)] - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1,
2, 3-トリアゾリル)] - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-
5 (2-モルホリニル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-
ヒドロキシエチル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1,
2-ジヒドロキシエチル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-
10 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-
(2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3,
5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ピリジル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘ
プター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
15 オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-イミダゾリル) - 8 -
(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-イミ
ダゾリル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニ
20 ル) - 2-(2-チアゾリル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-
ジフルオロフェニル) - 2-(4-チアゾリル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘブ
ター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ
ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(3-アミノフェニル) - 8 -
25 (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-ピラジニル-
8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-
ピリミジニル) - 8 - (スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4,

- 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-ピリミジニル) - 8-(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-オキサゾリル) - 8-(スピロ [2. 4] 5
ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(4-オキサゾリル) - 8-(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(5-テトラゾリル) - 8-(スピロ [2. 4] 10
ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ピリダジニル) - 8-(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8-(スピロ [2. 4] 15
ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)] - 8-(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-モルホリニル) - 8-(スピロ [2. 4] 20
ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2-ヒドロキシエチル) - 8-(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8-(スピロ [2. 4] 25
ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 8-(スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル) - 8-(スピロ [2. 5] オクター-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル) - 8-(スピロ [2. 5] オクター-4-

- イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキ

- シエチル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (1, 2-ジ
ヒドロキシエチル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2;
5 3-ジヒドロキシプロピル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチ
ル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-
ジフルオロフェニル) - 2- (2-ピリジル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-
4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (4-イミダゾリル) - 8 - (スピ
10 ロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (2-イミダゾ
リル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -
2- (2-チアゾリル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-
15 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフ
ルオロフェニル) - 2- (4-チアゾリル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-
4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (3-アミノフェニル) - 8 - (ス
ピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
20 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- ピラジニル-
8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (2-
ピリミジニル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェ
25 ニル) - 2- (4-ピリミジニル) - 8 - (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3,
5-ジフルオロフェニル) - 2- (2-オキサゾリル) - 8 - (スピロ [2. 5]
オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (4-オキサゾリル) - 8 -

- (スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピロ [2. 5] オクタ-4-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-(スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-(スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-

- 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-
(3-アミノフェニル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-
- 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-
ピラジニル-8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-
- 5 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-ピリミ
ジニル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-ト
リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (4-ピリミジ
ニル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-オキサゾリ
10 ル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-トリア
ザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (4-オキサゾリル) -
8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (5-テトラゾリル) -8-
(スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
- 15 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-ピリダジニル) -8- (スピ
ロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1-フェニル-2- [3- (1, 2, 4-トリアゾリル)] -
8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- [4- (1, 2, 3-トリ
20 アゾリル)] -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-モルホ
リニル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-ト
リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2-ヒドロキ
シエチル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1, 4, 8-
- 25 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (1, 2-ジ
ヒドロキシエチル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2,
3-ジヒドロキシプロピル) -8- (スピロ [3. 4] オクター5-イル) メチ
ル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-

- ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリジル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-イミダゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
- 5 デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-イミダゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-チアゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-チアゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (3-アミノフェニル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ピラジニル-8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリミジニル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-ピリミジニル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-オキサゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-オキサゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (5-テトラゾリル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリダジニル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクタ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3,
- 10
- 15
- 20
- 25

- 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [3 - (1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8 -
(スピロ [3. 4] オクター-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [4 - (1,
2, 3-トリアゾリル)] - 8 - (スピロ [3. 4] オクター-5-イル) メチル-
5 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフル
オロフェニル) - 2 - (2-モルホリニル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクター
5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) - 8 - (ス
ピロ [3. 4] オクター-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
10 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (1, 2-
ジヒドロキシエチル) - 8 - (スピロ [3. 4] オクター-5-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオ
ロフェニル) - 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 8 - (スピロ [3. 4]
オクター-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
15 オン、1-フェニル-2 - (2-ピリジル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2 - (4-イミダゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニ
ル-2 - (2-イミダゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチ
20 ル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-
2 - (2-チアゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (4-
チアゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (3-アミノ
25 フェニル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-ト
リアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - ピラジニル-8 -
(スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2 - (2-ピリミジニル) - 8 - (スピ
ロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]

- デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ[3.5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-

- ジフルオロフェニル) - 2 - (2-チアゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-チアゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
5 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (3-アミノフェニル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ピラジニル-8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリミジニル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
10 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-ピリミジニル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-オキサゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
15 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-オキサゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (5-テトラゾリル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
20 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリダジニル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [3-(1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
25 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [4-(1, 2, 3-トリアゾリル)] - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-モルホリニル) - 8 - (スピロ [3. 5] ノナ-5-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

- ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(スピロ[3. 5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ[3. 5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピロ[3. 5]ノナ-5-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ[4. 4]ノナ-6-

- イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-イミダゾリル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェニル)-8-(スピロ [4. 4] ノナ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-

- 2-ピラジニル-8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニ
ル)-2-(2-ピリミジニル)-8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-
5 ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-8-(スピロ[4.4]ノ
ナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オ
ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキサゾリル)-8-(ス
ピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]
デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキサ
10 リル)-8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリア
ザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-
2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ[4.4]ノナ-
15 6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、
1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-
8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-
(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メ
20 チル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-
ジフルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ[4.4]ノ
ナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オ
ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-
(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.
25 5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-
ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ[4.4]ノナ-6-イル)メチル-1,
4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオ
ロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピロ[4.4]
ノナ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-

- オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-

- 3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ[4.5]
デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-
オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(スピロ[4.5]
デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-
5 オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ[4.
5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-
3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピ
ロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]
デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-
10 8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-
イミダゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニ
ル)-2-(2-イミダゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メ
15 チル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-
ジフルオロフェニル)-2-(2-チアゾリル)-8-(スピロ[4.5]デカ-
6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、
1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-チアゾリル)-8-(スピロ
[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デ
20 カン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-アミノフェ
ニル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリア
ザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-
2-ピラジニル-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニ
25 ル)-2-(2-ピリミジニル)-8-(スピロ[4.5]デカ-6-イル)メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、1-(3, 5-
ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-8-(スピロ[4.5]デ
カ-6-イル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オ
ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキサゾリル)-8-(ス

- ピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキサゾ
リル)-8-(スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリア
ザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-
5 2-(5-テトラゾリル)-8-(スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(スピロ [4. 5] デカ-
6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)]-
10 8-(スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[4-
(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-
ジフルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-8-(スピロ [4. 5] デ
15 カ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ
ン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-
(スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-
ジヒドロキシエチル)-8-(スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1,
20 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオ
ロフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(スピロ [4. 5]
デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-(1-オキサスピロ [4. 5]
デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
25 オン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-(1-オキサスピロ [4.
5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-(1-オキサスピロ
[4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-3-オン、1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-(1-オキサス

- ピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-チアゾリル) -8-(1-オキサ
スピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル) -8-(1-
5 オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8-(1-オキ
サスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル) -8-(1-
オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
10 [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル) -8-
(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザ
スピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル) -
8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリ
15 ル) -8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラ
ゾリル) -8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピ
リダジニル) -8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1,
20 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-
(1, 2, 4-トリアゾリル)] -8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-
イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)] -8-(1-オキサスピ
ロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
25 デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル) -8-(1-オキ
サスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル) -8-(1-
オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチ

- ル) - 8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-
トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2- (2, 3-ジ
ヒドロキシプロピル) - 8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-
5 ジフルオロフェニル) - 2- (2-ピリジル) - 8 - (1-オキサスピロ [4.
5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (4-イミダゾリル) -
8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -
10 2- (2-イミダゾリル) - 8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3,
5-ジフルオロフェニル) - 2- (2-チアゾリル) - 8 - (1-オキサスピロ
[4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (4-チアゾリル) -
15 8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -
2- (3-アミノフェニル) - 8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イ
ル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3,
5-ジフルオロフェニル) - 2- ピラジニル - 8 - (1-オキサスピロ [4. 5]
20 デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-
オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (2-ピリミジニル) - 8 -
(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザ
スピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-
(4-ピリミジニル) - 8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メ
25 チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1- (3, 5-
ジフルオロフェニル) - 2- (2-オキサゾリル) - 8 - (1-オキサスピロ [4.
5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- (4-オキサゾリル) -
8 - (1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリ

- アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-
2-(5-テトラゾリル)-8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル)
メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3,
5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリダジニル)-8-(1-オキサスピ
5 ロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5]
デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(1, 2,
4-トリアゾリル)]-8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メ
チル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-
ジフルオロフェニル)-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)]-8-(1-
10 オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ
[4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-
モルホリニル)-8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-
1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1-オキサスピロ [4.
15 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 2-ジヒドロキシ
エチル)-8-(1-オキサスピロ [4. 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフルオロフェ
ニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-8-(1-オキサスピロ [4.
20 5] デカ-6-イル) メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-
3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-8-[2-(1-メチルシクロ
ロペンチル) エチル]-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オ
ン、1-フェニル-2-(4-イミダゾリル)-8-[2-(1-メチルシクロ
ロペンチル) エチル]-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、
25 1-フェニル-2-(2-イミダゾリル)-8-[2-(1-メチルシクロペン
チル) エチル]-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-
フェニル-2-(2-チアゾリル)-8-[2-(1-メチルシクロペンチル)
エチル]-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェ
ニル-2-(4-チアゾリル)-8-[2-(1-メチルシクロペンチル) エチ

- ル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(3-アミノフェニル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-ピラジニル-8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-
- 5 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリミジニル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-ピリミジニル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-オキサゾリル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリア
- 10 ザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(4-オキサゾリル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(5-テトラゾリル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4.
- 15 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ピリダジニル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[3-(1, 2, 4-トリアゾリル)] - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-[4-(1, 2, 3-トリアゾリル)] - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-
- 20 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-モルホリニル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2-ヒドロキシエチル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-
- 25 トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-フェニル-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 8 - [2-(1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1-(3, 5-ジフ

- ルオロフェニル) - 2 - (2-ピリジル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-イミダゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-イミダゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-チアゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-チアゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (3-アミノフェニル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ピラジニル - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリミジニル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-ピリミジニル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-オキサゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-オキサゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (5-テトラゾリル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-ピリダジニル) - 8 - [2 - (1-メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、1 - (3, 5-ジフルオロフェ

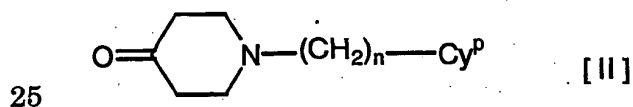
- ニル) - 2 - [3 - (1, 2, 4 - トリアゾリル)] - 8 - [2 - (1 - メチル
シクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 -
オン、 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [4 - (1, 2, 3 - トリア
ゾリル)] - 8 - [2 - (1 - メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8 -
5 トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニ
ル) - 2 - (2 - モルホリニル) - 8 - [2 - (1 - メチルシクロペンチル) エ
チル] - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、 1 - (3,
5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - [2 - (1 -
メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ
10 ン - 3 - オン、 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1, 2 - ジヒドロ
キシエチル) - 8 - [2 - (1 - メチルシクロペンチル) エチル] - 1, 4, 8 -
トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン、 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニ
ル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 8 - [2 - (1 - メチルシクロ
ペンチル) エチル] - 1, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン
15 等が挙げられる。

一般式 [I] で表される 4 - オキソイミダゾリジン - 2 - スピロ - 含窒素複素環
式化合物の製造方法

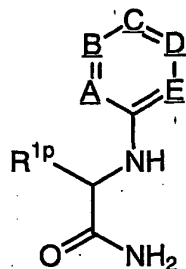
- 一般式 [I] で表される化合物は、例えば下記の製造法に示す方法により製造
20 することができる。

製造法 1

一般式 [I I]



[式中、Cy^P及びnは、前記の意味を有する。] で表される化合物と、一般式
[I I I]



[III]

〔式中、 R^{1p} 、A、B、C、D及びEは、前記の意味を有する。〕で表される化合物とを反応させ（縮合反応）、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。

- 5 上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基（イミノ基を含む）、オキソ基、水酸基、カルボキシル基等が存在する場合、当該アミノ基、オキソ基、水酸基、カルボキシル基は、適宜、アミノ基の保護基、オキソ基の保護基、水酸基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。
- 10 アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリチル基等が好ましい。
- 15
- 20

オキソ基の保護基としては、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール等のアセタール、ケタール等が好ましい。

- 25 水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；例えばメトキシメチル基、2

ーメトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロ
ピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p
ーメトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、
p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセ
5 チル基等のアシル基等が挙げられ、特にベンジル基、tert-ブチルジフェニ
ルシリル基、アセチル基等が好ましい。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、
イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-
トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-プロペニル基等の低級
10 アルケニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジ
ル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチ
ル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メ
トキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

保護基の導入は、当該保護基の種類及び目的とする一般式 [I] で表される化
15 合物の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクトイブ・グル
ープス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups
in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Gre
ene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) (以下、「文献P
」という。)] 又はそれに準じる方法に従って、行うことができる。

20 一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反
応は、一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物の
両者を等モル又はどちらか一方を少過剰モル用いて、酸の存在下、通常、反応に
悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホル
25 ム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等が好ましい。

当該酸としては、例えばカンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2
-ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸又はフッ化ホウ素、
四塩化チタン、塩化亜鉛等のルイス酸、好ましくはカンファースルホン酸が挙げ
られる。

酸の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物の合計量 100 重量部に対し、酸を 20~300 重量部、好ましくは 100~200 重量部用いる。

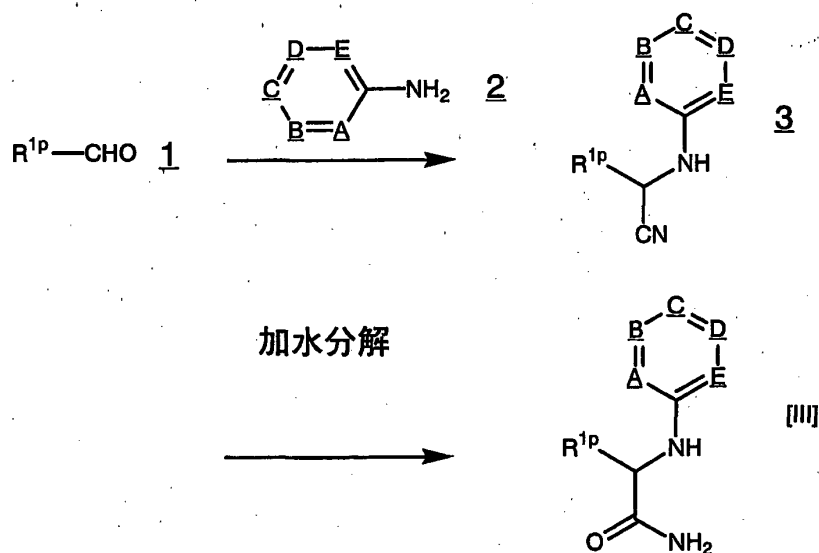
反応温度は、通常、60℃~150℃が例示され、反応時間は、通常、1時間5~3日間、好ましくは3時間~24時間が例示される。

反応終了後、生成物が保護基を有しないときはそのまま通常の処理を行い、また、生成物が保護基を有するときはこれを除去した後通常の処理を行い、一般式 [I] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び一般式 [I] で表される化合物の安定性等により異なるが、例えば文献P記載の方法又はそれに準じる方法に従って、例えば塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば等モル~大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、水酸化パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

一般式 [I I] 又は一般式 [I I I] で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、公知の方法、あるいは以下の方法又は実施例に記載した方法等により製造することができる。

製造法A



20 [式中、 R^{1p} 、A、B、C、D及びEは、前記の意味を有する。]

本製造法は、一般式 [I I I] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 1 で表される化合物（以下、「化合物 1」という。）にシアン化物の存在下、一般式 2 で表される化合物（以下、「化合物 2」という。）を作用させ一般式 3 で表される化合物（以下、「化合物 3」という。）とし、次いで化合物 3 のシアノ基を加水分解することにより一般式 [I I I] で表される化合物を製造することができる。

化合物 1 から化合物 3 を製造する工程は、例えば、化合物 1 に、無溶媒若しくは酢酸、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等又はその混合溶媒中、化合物 2 及び例えばトリメチルシリルニトリル、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のシアン化物を作用させることにより行うことができる。

化合物 2 及びシアン化物の使用量は、それぞれ化合物 1 の 1 モルに対して、1 ～ 5 モル、好ましくは 1 ～ 2 モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0℃ないし室温である。

反応時間は、通常、1 時間～ 3 日間、好ましくは 2 時間～ 24 時間である。また、上記反応は必要に応じてルイス酸の存在下に行うことができ、当該ルイス酸としては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (I I I) 、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛等が好ましい。

ルイス酸の使用量は、化合物 1 と化合物 2 の合計量 100 重量部に対し、ルイス酸を 0.1 ～ 100 重量部、好ましくは 0.1 ～ 10 重量部である。

化合物 3 から一般式 [I I I] で表される化合物を製造する工程は、例えば化合物 3 に濃硫酸、濃塩酸、リン酸等の酸を作用させて加水分解することにより行うことができる。

酸の使用量は、100 重量部の化合物 3 に対し、酸を 100 ～ 1000 重量部、好ましくは 100 ～ 500 重量部である。

反応温度は、通常、0℃ないし 100℃、好ましくは 0℃ないし室温である。

反応時間は、通常、1 時間～ 24 時間、好ましくは 1 時間～ 8 時間である。

またその他の製造法として、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩

基存在下、化合物3を過酸化水素で加水分解する方法等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃ないし室温である。

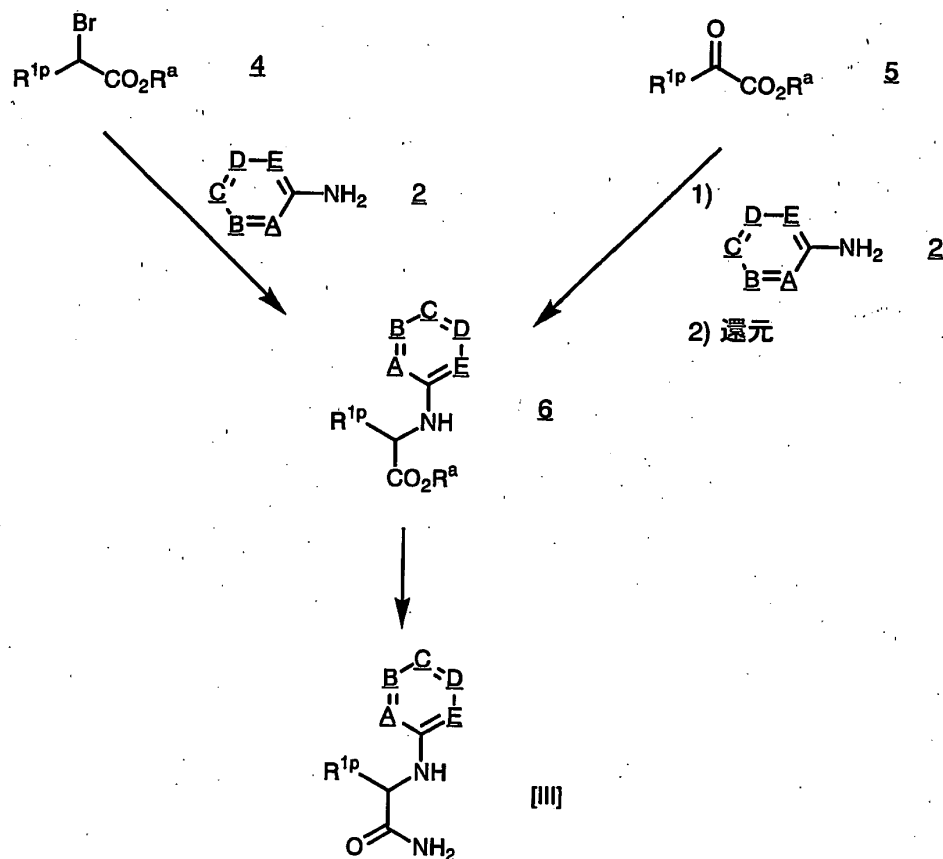
反応時間は、通常、1時間～24時間、好ましくは2時間～10時間である。

- 5 当該塩基の使用量は、化合物3を1モルに対して、2モルないし過剰モル、好ましくは2～3モルである。

又、過酸化水素の使用量としては、化合物3を1モルに対して、1.1モルないし過剰モル、好ましくは2～4モルである。

- 尚、化合物1又は化合物2は市販品を用いるか、公知の方法若しくは実施例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法B



[式中、 R^a は例えばメチル基、エチル基、プロピル基等の低級アルキル基を意味し、 R^{1p} 、A、B、C、D及びEは、前記の意味を有する。]

本製造法は一般式 [I I I] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 4 で表される化合物（以下、「化合物 4」という。）に化合物 2 を作用させ一般式 6 で表される化合物（以下、「化合物 6」という。）とし、次いで化合物 6 のエステル基をアミド基に官能基変換することにより一般式 [I I I] で表される化合物を製造することができる。

尚、化合物 6 は、一般式 5 で表される化合物（以下、「化合物 5」という。）に化合物 2 を反応させイミンを形成し、次いでこれを還元することによっても製造することができる。

化合物 4 から化合物 6 を製造する工程は、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド又はその混合溶媒等の溶媒中、化合物 4 に化合物 2 を作用させることにより行うことができる。

化合物 2 の使用量は、化合物 4 の 1 モルに対して、1～5 モル、好ましくは 1～2 モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

反応時間は、通常、1 時間～24 時間、好ましくは 3 時間～15 時間である。

また、上記反応は必要に応じて塩基の存在下に行うことができ、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

当該塩基の使用量は、化合物 4 を 1 モルに対して、2 モルないし過剰モル、好ましくは 2～3 モルである。

化合物 6 から一般式 [I I I] で表される化合物を製造する工程は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、トルエン等又はその混合溶媒中、化合物 6 に過剰のアンモニア水を作用させることにより行うことができる。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0℃ないし室温である。

反応時間は、通常、1時間～2日間、好ましくは1時間～8時間である。

化合物5から化合物6を製造する工程は、例えば、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、触媒量のカンファースルホン酸、トルエンスルホン酸等の酸存在下、化合物5に化合物2を作用させることによりイミンとした後、還元することにより行うことができる。

化合物2の使用量は、化合物5の1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～2モルである。

イミンを生成させる反応温度は、反応に用いる溶媒の沸点が好ましく、生成してくる水をディーンスターク水分離器等を用いて除去することが好ましい。

10 反応時間は、通常、1時間～3日間、好ましくは5時間～15時間である。

当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えば水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、前記イミン1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

反応温度は、通常、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～6時間である。

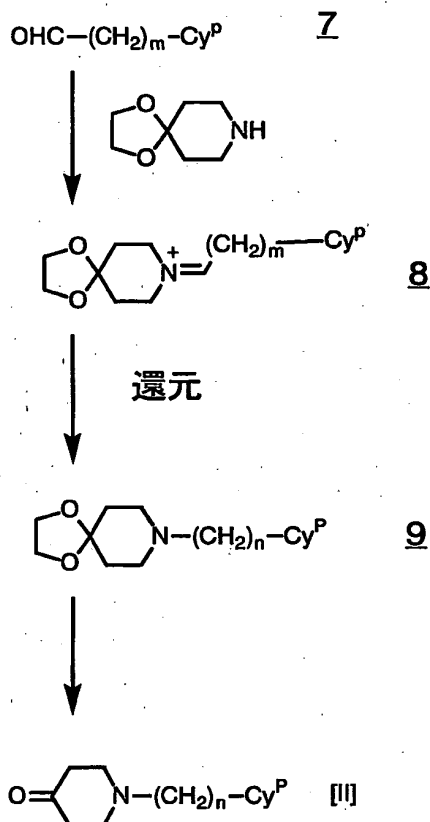
尚、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、化合物5の100重量部に対して、通常、1～100重量部、好

ましくは1～10重量部である。

尚、化合物4又は化合物5は、市販品を用いるか、公知の方法、若しくは実施例に記載した方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

5

製造法C



[式中、mは、0又は1を意味し、 Cy^p 及びnは、前記の意味を有する。]

本製造法は、一般式 [I I] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式7で表される化合物（以下、「化合物7」という。）に1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ[4. 5]デカンを反応させ、一般式8で表される化合物（以下、「化合物8」という。）とし、次いで化合物8を還元して一般式9で表される化合物（以下、「化合物9」という。）とした後、ケタールを加水分解することにより一般式 [I I] で表される化合物を得ることができる。

15 化合物7と1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ[4. 5]デカンとの反応は、

通常、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ[4. 5]デカンを少過剰モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；例えばエチルエーテル、
5 テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

10 反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～100℃である。

反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常分離手段を用いて化合物8を単離し、以後の還元反応に付すことができる。

15 当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えば水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

特に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の優先的にイミンを還元する還元剤を用いる場合、化合物8を単離せず、そのまま還元反応に付すことができる。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、化合物
25 8を1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、ク

ロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばペンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

5 反応温度は、通常、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～6時間である。

尚、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また前記触媒の使用量は、原料の化合物8の100重量部に対して、通常、1～100重量部、好ましくは1～10重量部である。

10 化合物9から一般式〔I I〕で表される化合物を製造する工程は、例えばテトラヒドロフラン、アセトン、水等の溶媒中、過剰量の塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、シュウ酸等の酸を化合物9に作用させる方法等により行うことができる。

反応温度は、通常、 0°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

15 反応温度は、通常、1時間～24時間、好ましくは1時間～8時間である。

尚、化合物7は、市販品を用いるか、公知の方法またはこれに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

上記方法により得られた一般式〔I〕で表される化合物は、例えばシリカゲル、
20 アルミナ、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて単離・精製を行うことができる。

又、一般式〔I〕で表される化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変
25 換も常法に従って容易に行うことができる。

一般式〔I〕で表される4-オキソイミダゾリジン-2-スピロ-含窒素複素環式化合物の薬理活性

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明

される。

薬理試験例1 (ノシセプチン受容体結合阻害実験)

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードするcDNAを、発現ベクターpCR3 (Invitrogen社製) に組み込み、pCR3/ORL1を作製した。次にpCR3/ORL1をトランスフェクタム (Nippongene社製) を用いてCHO細胞に導入し、1mg/ml G418に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1細胞) を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。

膜画分11 μ g、50pM [125 I] Tyr¹⁴-Nociceptin (Amersham Pharmacia Biotech社製)、1mg Whea
tgerm agglutinin SPA beads (PVTベースのもの
; Amersham Pharmacia Biotech社製) 及び被験化合物を、NC buffer (50mM Hepes、10mM塩化ナトリウム、
1mM塩化マグネシウム、2.5mM塩化カルシウム、0.1%BSA、0.0
25%バシトラシン、pH7.4) に懸濁し、37℃で60分間インキュベ
ーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、様
々な濃度の本発明化合物による [125 I] Tyr¹⁴-NociceptinのO
RL1受容体への結合阻害活性より算出された50%阻害濃度 (IC₅₀値) で表
した。その結果を表1に示す。このことから、本発明の化合物はノシセプチン受
容体に対して高い親和性をもってノシセプチンの作用を阻害することがわかる。

表1 ノシセプチン受容体結合阻害作用

化合物	IC ₅₀ 値(nM)
実施例 1	11

薬理試験例2 (ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用)

ノシセプチン受容体ORL1を安定発現したCHO細胞を用いて、ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1

- 細胞より調製した膜画分、50 nM ノシセプチン、200 pM $\text{GTP}\gamma$ [^{35}S] (NEN社製)、1.5 mg Wheat germ agglutinin SPA beads (PVTベースのもの; Amersham Pharmacia Biotech社製) 及び被験化合物を、GDP buffer (20 mM Hepes、100 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化マグネシウム、1 mM EDTA、5 μM GDP、pH 7.4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、様々な濃度の本発明化合物による $\text{GTP}\gamma$ [^{35}S] 結合阻害活性より算出された50%阻害濃度 (IC_{50} 値) で表した。その結果を表2に示す。
- 10 このことから本発明の化合物は、ノシセプチンによるORL1受容体を介したG蛋白質活性化に対して拮抗作用を有することがわかる。

表2 ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用

化合物	IC_{50} 値 (nM)
実施例 1	400

- 15 上記のことから、一般式 [I] で表される化合物は、ノシセプチン受容体拮抗薬として作用することが示された。

- 従って、一般式 [I] で表される化合物は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。
- 20

- 又、一般式 [I] で表される化合物を、ノシセプチン受容体が関与している各種疾病或いは症状 (例えば、肥満、アルツハイマー病、痴呆症、精神分裂症、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患、うつ病、尿崩症、多尿症又は低血圧等) を有する患者に投与することにより、これらの疾病或いは症
- 25

状の治療をすることができ、又、アルツハイマー病、痴呆症の予防をすることも可能である。

- 更に、一般式 [I] で表される化合物を上記患者に投与することにより、鎮痛方法、麻薬性鎮痛薬耐性克服方法、麻薬性鎮痛薬依存性克服方法、鎮痛作用増強方法、脳機能改善方法となり得る。

一般式 [I] で表される 4-オキシミダゾリジン-2-スピロ-含窒素複素環式化合物を含有する医薬組成物

- 本発明の一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。

- 本発明の一般式 [I] で表される化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて医薬組成物を調製し、各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、ブドウ糖、デンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、二酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸カルシウム、無水りん酸カルシウム、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、ラノリン、ワセリン、植物油、硬化ヒマシ油、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリビニルアルコ

ール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、水等が挙げられる。

- 医薬組成物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

- これらの医薬組成物は、本発明の一般式〔I〕で表される化合物を全組成物の0.1～99.5重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、薬剤学的に許容される添加剤を0.5～99.9重量%、好ましくは40～99.0重量%含有できる。又、この組成物は、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- 本発明の一般式〔I〕で表される化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、ノシセプチン受容体拮抗作用を効果的に発現できる量であれば特に限定されず、一般に経口投与の場合、成人1日あたり0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

本発明の一般式〔I〕で表される化合物を鎮痛方法、麻薬性鎮痛薬耐性克服方法、麻薬性鎮痛薬依存性克服方法、鎮痛作用増強方法、脳機能改善方法等の方法に使用する場合において、或いは肥満、アルツハイマー病、痴呆症、精神分裂症

、パーキンソン病、舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患、うつ病、尿崩症、多尿症又は低血圧等の治療方法、予防方法に使用する場合においても、上記医薬組成物を使用することができ、その使用量は、前記用量を参考に適宜決定することができる。

5

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

尚、マススペクトルは、JMS SX-102A（日本電子社製）を用いた高速原子衝撃法（FAB）、Quattro II（マイクロマス社製）を用いた大気圧化学イオン化法（APCI）又はエレクトロスプレーイオン化法（ESI）により測定した。

実施例1

15 8-シクロオクチルメチル-2-メチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノプロピオニトリルの製造

アセトアルデヒド2. 0mlに室温でアニリン3. 6ml及びトリメチルシリルニトリル5. 0mlを加え、室温で4時間攪拌した。過剰の試薬を留去後、得られる残渣をヘキサン中で懸濁後、濾取し表題化合物4. 3gを得た。

2) 2-アニリノプロピオン酸アミドの製造

2-アニリノプロピオニトリル4. 3gのエタノール90ml溶液に氷冷下、5N水酸化ナトリウム水溶液9ml及び30%過酸化水素水15mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をヘキサン中で懸濁後、濾取し表題化合物3. 2gを得た。

3) 8-シクロオクチルメチル-2-メチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-アニリノプロピオン酸アミド44mg及び1-シクロオクチルメチル-

4-ピペリドン54mgのトルエン10mlの懸濁液にカンファースルホン酸62mgを加え、2時間還流した。溶媒を濃縮後クロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて分離精製し表題化合物21mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.11-1.28 (2H, m), 1.30 (3H, d, J=6.4Hz), 1.40-2.00 (18H, m), 2.06 (2H, d, J=7.3Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 4.30 (1H, q, J=6.4Hz), 6.93 (1H, br s), 7.03-7.09 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m)
FAB-MS (M+H)⁺: 370

実施例2

15 8-シクロオクチルメチル-2-エチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

プロパナールを用い実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.10-1.23 (2H, m), 1.33-2.00 (20H, m), 2.06 (2H, d, J=7.5Hz), 2.32-2.45 (1H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 4.32-4.37 (1H, m), 6.64 (1H, br s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.24-7.36 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 384

25

実施例3

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-プロピル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

ブタナールを用い実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.11–1.98 (25H, m), 2.05 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.33–2.43 (1H, m), 2.82–2.97 (2H, m), 4.31–4.34 (1H, m), 6.96 (1H, br s), 7.03–7.10 (3H, m), 7.28–7.34 (2H, m)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398

実施例 4

8-シクロオクチルメチル-1, 2-ジフェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ

10 [4. 5] デカン-3-オンの製造

ベンズアルデヒドを用い実施例 1 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13–1.88 (14H, m), 1.89–2.20 (6H, m), 2.24–2.52 (2H, m), 2.64–2.85 (1H, m), 2.85–3.06 (2H, m), 5.24 (1H, s), 6.84–7.05 (3H, m), 7.15–7.38 (6H, m), 7.40–7.49 (2H, m)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 432

実施例 5

20 8-シクロオクチルメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノ-4-tert-ブチルジフェニルシリルオキシブタンアミドの製造

2-アニリノ-4-ブタノリド 1.17 g のトルエン 20 ml 溶液にアンモニア水 5 ml を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、室温でイミダゾール 1.12 g 及び tert-ブチルジフェニルシリルクロリド 2.1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(和光純薬社製); ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて分離精製し表題化合物1. 67 gを得た。

2) 2-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエチル)-8-シクロ
5 オクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-
3-オンの製造

2-アニリノ-4-tert-ブチルジフェニルシリルオキシブタンアミド1.
67 g及び1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン781mgの1, 2-ジ
クロロエタン3. 5ml溶液にカンファースルホン酸897mgを加え、22時
10 間還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽
和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて
分離精製し表題化合物674mgを得た。

3) 8-シクロオクチルメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-
15 1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエチル)-8-シクロオ
クチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-
3-オン674mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に室温で1. 0Mフッ化テ
トラブチルアンモニウム テトラヒドロフラン溶液5. 3mlを加え、室温で1
20 6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫
酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物3
15mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 10-1. 22 (2H, m), 1. 36-
25 1. 98 (23H, m), 2. 27-2. 40 (1H, m), 2. 80-3. 0
0 (2H, m), 3. 70-3. 85 (2H, m), 4. 42-4. 47 (1H,
m), 6. 98 (1H, brs), 7. 10-7. 18 (3H, m), 7. 30-
7. 42 (2H, m)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400

実施例 6

2-(3-アミノフェニル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

5 1) 2-アニリノ-2-(3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造

3-ニトロベンズアルデヒド 2.0 g のトルエン 8 ml 溶液にアニリン 1.2 ml を加え、3 時間還流した。溶媒を留去して得られた残渣をトルエン 7 ml に溶解し、トリメチルシリルニトリル 1.8 ml 及びトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) 82 mg を加え、室温で 160 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣に濃硫酸 5 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液にアンモニア水を加えアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物 1.74 g を得た。

15 2) 8-シクロオクチルメチル-2-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

2-アニリノ-2-(3-ニトロフェニル)アセタミド 344 mg 及び 1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン 218 mg のクロロホルム 5 ml の懸濁液にカンファースルホン酸 250 mg を加え、89 時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて分離精製し表題化合物 239 mg を得た。

25 3) 2-(3-アミノフェニル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

8-シクロオクチルメチル-2-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 150 mg のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 10% パラジウム炭素 30 mg を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で 5 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し

た後、溶媒を留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e lTM 60 F₂₅₄, A r t 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=15/1) にて分離精製し表題化合物 84mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14-1.81 (19H, m), 1.85-2.22 (5H, m), 2.38-2.62 (1H, m), 2.66-3.05 (2H, m), 5.12 (1H, s), 6.51-6.59 (1H, m), 6.74-7.27 (8H, m), 7.63 (1H, br s)

FAB-MS (M+H)⁺: 447

10 実施例 7

2-(4-アミノフェニル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

4-ニトロベンズアルデヒドを用い実施例 6 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.20-1.80 (16H, m), 1.85-2.31 (4H, m), 2.68-3.24 (5H, m), 3.40-3.67 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.58-6.67 (2H, m), 6.94-7.30 (7H, m),

FAB-MS (M+H)⁺: 447

20 実施例 8

8-シクロオクチルメチル-2-(2-モルホリノエチル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

実施例 5 で得られた 8-シクロオクチルメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 7.5mg のジメチルスルホキシド 1.5ml の溶液に室温でトリエチルアミン 0.15ml 及び三酸化硫黄・ピリジン錯体 90mg を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、モルホリン 25 μl 及びトリアセトキシ水素化ホウ素

ナトリウム 53 mg を加え、室温で 80 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し表題化合物 48 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04-1.31 (2H, m), 1.31-1.78 (17H, m), 1.78-2.12 (6H, m), 2.26-2.48 (6H, m), 2.77-3.02 (2H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 7.02-7.17 (3H, m), 7.24-7.36 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺ : 469

実施例 9

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

ピロリジンを用い実施例 8 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05-1.30 (2H, m), 1.30-2.14 (26H, m), 2.26-2.55 (6H, m), 2.57-3.00 (3H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 7.01-7.16 (3H, m), 7.23-7.38 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺ : 453

実施例 10

2-(2-アミノエチル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

実施例 5 で得られた 8-シクロオクチルメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン 115 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液にトリエチルアミン 81 μl 及びメタンサルホニルクロリド 34 μl を加え、室温で 90 分間攪拌した。反応液を濾

過後、溶媒を留去して得られた残渣をジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 187 mg を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 6 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 91 mg 及び水 0.6 ml を加え、75℃で2時間攪拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を食塩で飽和した1 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表題化合物 97 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.20 (25H, m), 2.25-2.62 (1H, m), 2.68-2.99 (4H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 7.07-7.16 (3H, m), 7.28-7.36 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 399

15

実施例 11

8-シクロオクチルメチル-2-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチル]-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

実施例 10 で得られた 2-(2-アミノエチル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 15.7 mg のクロロホルム 1 ml 溶液にトリエチルアミン 12 μl 及びメタンサルホニルクロリド 34 μl を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて分離精製し表題化合物 5 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.79 (17H, m), 1.81-2.15 (8H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.91-3.03 (1H, m), 3.17-3.38 (2H, m), 4.38-4.44 (1H, m), 5.65 (1

H, br s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.31-7.40 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 477

5 実施例 12

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ウレイドエチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

実施例 10 で得られた 2-(2-アミノエチル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン 11 mg のクロロホルム 1 ml 溶液にトリエチルアミン 20 μ l 及びカルボニルジミダゾール 24 mg を加えて、室温で 6 時間攪拌後、アンモニア水 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表題化合物 7 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-2.21 (25H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 4.33-4.39 (1H, m), 4.68 (2H, br s), 5.48 (1H, br s), 7.07-7.20 (3H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.54 (1H, br s)

20 FAB-MS (M+H)⁺: 442

実施例 13

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピペリジニル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

25 1) 2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル)ピペリジニル]メチル-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

2-(2-オキソエチル)-1-ピペリジニルカルボン酸フェニルメチルエステルを用い実施例 1 と同様の方法で表題化合物を得た。

2) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピペリジニル)メチル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル)ピペリジニル]メチル-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン20mgのメタール2ml溶液に20%水酸化パラジウム炭素4mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で80分間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物3mgを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98-1.89 (19H, m), 1.89-2.50 (12H, m), 2.50-3.11 (6H, m), 4.36-4.43 (1H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.24-7.39 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 453

15

実施例14

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-ピロリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

1) 3-(1-ベンジル)ピロリジンカルバルデヒドの製造

20 1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピロリジン100mgのジメチルスルホキシド3mlの溶液に室温でトリエチルアミン0.43ml及び三酸化硫黄・ピロリジン錯体250mgを加え、室温下2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表題化合物77mgを得た。

25 2) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-ピロリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

3-(1-ベンジル)ピロリジンカルバルデヒドを用い実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04-1.28 (2H, m), 1.30-

1. 69 (13H, m), 1. 69-2. 49 (11H, m), 2. 58-3. 20 (7H, m), 4. 41-4. 48 (1H, m), 7. 09-7. 20 (3H, m), 7. 25-7. 39 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 425

5

実施例15

2-(2-アセトアミドエチル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

実施例10で得られた2-(2-アミノエチル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン10mgのクロロホルム2ml溶液に室温でピリジン0. 5ml及び無水酢酸0. 5mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kiesel gelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて分離精製し表題化合物7mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 10-2. 40 (27H, m), 1. 92 (3H, s), 2. 80-3. 22 (2H, m), 3. 45-3. 58 (1H, m), 4. 25-4. 45 (1H, m), 6. 56 (1H, br s), 7. 09-7. 20 (3H, m), 7. 31-7. 40 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 441

実施例16

8-シクロオクチルメチル-2-(4-ヒドロキシ-2-ブテニル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

1) 8-シクロオクチルメチル-2-(2-オキソエチル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

実施例5で得られた8-シクロオクチルメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン

75mgのジメチルスルホキシド1.5mlの溶液に室温でトリエチルアミン0.15ml及び三酸化硫黄・ピリジン錯体90mgを加え、室温下40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表題化合物70mgを得た。

- 5 2) 8-シクロオクチルメチル-2-(4-ヒドロキシ-2-ブテニル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

ホスホノ酢酸トリエチル206 μ lのジメチルホルムアミド3ml溶液に氷冷下ナトリウムエトキシド76mgのエタノール1ml溶液を加え、氷冷下30分間攪拌した後、8-シクロオクチルメチル-2-(2-オキソエチル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン200mgのジメチルホルムアミド2ml溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をトルエン5mlに溶解し、-78℃で1M水素化ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液1.5mlを加えた後、反応温度をゆっくり室温まで戻した。反応液に1N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=9/1) にて分離精製し表題化合物31mgを得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-2.12 (22H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.98 (2H, d, J=3.9Hz), 4.12 (1H, br s), 4.37-4.42 (1H, m), 5.57-5.67 (2H, m), 6.87 (1H, br s), 7.05-7.12 (3H, m), 7.28-7.35 (2
25 H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 426

実施例 17

8-シクロオクチルメチル-2-(4-ヒドロキシブチル)-1-フェニル-1,

4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

実施例 16 で得られた 8-シクロオクチルメチル-2-(4-ヒドロキシ-2-ブテニル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン 27 mg のメタノール 5 ml 溶液に 10% パラジウム炭素 6 mg を加え、
5 水素雰囲気下、常圧、室温で 14 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=9/1) にて分離精製し表題化合物 17 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.20 (28H, m), 2.30-
10 2.43 (1H, m), 2.82-3.02 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.12 (1H, br s), 4.32-4.38 (1H, m), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.14 (3H, m), 7.27-7.40 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 428

15

実施例 18

2-(4-アミノブチル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

実施例 17 で得られた 8-シクロオクチルメチル-2-(4-ヒドロキシブチル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン
20 を用い、実施例 10 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.20 (28H, m), 2.30-
2.41 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.83-3.00 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 6.69 (1H, br s),
25 7.03-7.12 (3H, m), 7.27-7.36 (2H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 427

実施例 19

2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェ

ニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

1) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノールの製造

アジ化ナトリウム7.22gの50%硫酸85ml溶液に氷冷下3-メチルブタン-1, 3-ジオール10.6mlを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール50mlに溶解し、20%水酸化パラジウム炭素300mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で23時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、溶媒を留去し、得られた残渣を5N水酸化ナトリウム水溶液15mlに溶解し、氷冷下クロロギ酸ベンジル13ml及びメタノール3mlを加え、氷冷下4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて分離精製し表題化合物790mgを得た。

2) 2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノールを用い、実施例14と同様の方法で2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.29 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.25-2.03 (24H, m), 2.43-2.54 (1H, m), 2.82-3.06 (2H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 7.22-7.45 (5H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 427

25

実施例20

8-シクロオクチルメチル-1-(3-フルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

1) 2-[2-(4-ベンジルモルホリニル)]-2-(3-フルオロフェニル

アミノ) アセトアミドの製造

4-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリン 2.99 g のジメチルスルホキシド 50 ml の溶液に室温でトリエチルアミン 20 ml 及び三酸化硫黄・ピリジン錯体 15 g を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、
5 水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣に 3-フルオロアニリン 0.62 g を加え、室温で 1 時間攪拌した後、トリメチルシリルニトリル 0.75 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。過剰の試薬を留去後、得られた残渣をエタノール 13 ml に溶解し、氷冷下、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml 及び 30% 過酸化水素水 4 ml を加え、室温で 15 時間攪拌した。
10 反応液を濃縮後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて分離精製し表題化合物 349 mg を得た。

2) 8-シクロオクチルメチル-1-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(4-ベンジルモルホリニル)]-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

2-[2-(4-ベンジルモルホリニル)]-2-(3-フルオロフェニルアミノ)アセトアミド 349 mg 及び 1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン 260 mg の 1, 2-ジクロロエタン 10 ml の溶液にカンファースルホン酸 5
20 20 mg を加え、7 時間還流した。溶媒を濃縮後クロロホルムで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて分離精製し表題化合物 50 mg を得た。

3) 8-シクロオクチルメチル-1-(3-フルオロフェニル)-2-(2-モルホリニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

8-シクロオクチルメチル-1-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(4-ベンジルモルホリニル)]-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 50 mg のメタノール 5 ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム炭素 5 mg を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾

過した後、溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物 29 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19–2.14 (21H, m), 2.39–2.51 (2H, m), 2.78–2.98 (5H, m), 3.28–3.36 (1H, m), 3.45–3.54 (1H, m), 3.78–3.85 (2H, m), 4.27 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 6.62–6.77 (3H, m), 7.19–7.25 (1H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 459

10 実施例 21

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(4-ピリジル)-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

1) 2-フェニルイミノ-2-(4-ピリジル)酢酸エチルの製造

2-(4-ピリジル)酢酸エチル 1.35 g の四塩化炭素 12 ml の溶液にプロモコはく酸イミド 1.57 g 及び 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 13.4 mg を加え、室温で照射下 1 時間攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を留去して得られた残渣をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、アニリン 1.5 ml 及び炭酸ナトリウム 1.74 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて分離精製し表題化合物 402 mg を得た。

2) 2-アニリノ-2-(4-ピリジル)アセトアミドの製造

2-フェニルイミノ-2-(4-ピリジル)酢酸エチル 250 mg のメタノール 10 ml 溶液に 10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、溶媒を留去し、得られた残渣にアンモニア水 3 ml 及び塩化アンモニウム 30 mg を加え、40℃で 20 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物 38 mg を得た。

3) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(4-ピリジル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-アニリノ-2-(4-ピリジル)アセトアミド38mg及び1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン41mgの1, 2-ジクロロエタン3mlの溶液にカンファースルホン酸97mgを加え、12時間還流した。溶媒を濃縮後クロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物32mgを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13-1.32 (2H, m), 1.35-1.80 (14H, m), 1.88-2.12 (6H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.86-3.04 (2H, m), 5.24 (1H, s), 6.91-7.04 (3H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 8.46-8.55 (2

15 H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 433

実施例22

20 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-ピリジル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

3-ピリジンカルバルデヒドを用い実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.30 (2H, m), 1.37-1.89 (14H, m), 1.90-2.35 (7H, m), 2.56-2.70 (1H, m), 2.88-3.08 (2H, m), 5.29 (1H, s), 6.96-7.08 (4H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.47-8.50 (1H, m), 8.70 (1H, s)

ESI-MS (M+H)⁺: 433

実施例23

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピリジル)-1,4,8-
トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノ-2-(2-ピリジル)アセトアミドの製造

2-(2-ピリジル)酢酸エチル1.35gの四塩化炭素12mlの溶液にブ
5 ロモコはく酸イミド1.57g及び2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)
13.4mgを加え、室温で光照射下2時間攪拌した。反応液を濾過した後、溶
媒を留去して得られた残渣をジメチルホルムアミド5mlに溶解し、アニリン1.
5ml及び炭酸ナトリウム1.74gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液
を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
10 溶媒を留去し、得られた残渣をアンモニア水2ml及び塩化アンモニウム100
mgを加え、50℃で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽
和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を
ヘキサン中で懸濁後、濾取し表題化合物239mgを得た。

15 2) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピリジル)-1,4,
8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

2-アニリノ-2-(2-ピリジル)アセトアミド50mg及び1-シクロオ
クチルメチル-4-ピペリドン53mgの1,2-ジクロロエタン3mlの溶液
にカンファースルホン酸124mgを加え、23時間還流した。溶媒を濃縮後ク
ロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫
20 酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
フィー(Kieselgel™60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製);ク
ロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製し表題化合物42mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15-1.35 (2H, m), 1.38-
1.90 (14H, m), 1.96-2.12 (6H, m), 2.30-2.4
25 2 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 2.88-3.05 (2H,
m), 5.43 (1H, s), 6.90 (1H, t, J=7.2Hz), 7.0
3 (2H, d, J=7.8Hz), 7.13-7.26 (3H, m), 7.46
(1H, d, J=7.8Hz), 7.56-7.62 (1H, m), 8.60 (1
H, dd, J=1.1 and 5.0Hz)

ESI-MS (M+H)⁺: 433

実施例 24

- 5 8-シクロオクチルメチル-2-[2-(1-メチルエチルアミノ)エチル]-
1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造
 イソプロピルアミンを用い実施例8と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (6H, d, J=5.1 Hz), 1.07-1.25 (3H, m), 1.34-1.99 (17H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.60-2.78
 10 (6H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.65-6.82 (1H, m), 7.06-7.17 (3H, m), 7.25-7.37 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 441

15 実施例 25

8-シクロオクチルメチル-2-[2-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)エチル]-
1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

- 2,2-ジメチルプロピルアミンを用い実施例8と同様の方法で表題化合物を
 20 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83-1.04 (9H, m), 1.09-1.32 (3H, m), 1.33-1.89 (13H, m), 1.90-2.21 (8H, m), 2.27-2.52 (3H, m), 2.74-2.98 (4H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 7.
 25 28-7.39 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 469

実施例 26

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピペリジニル)-1,4,

8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

1) 1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルピペリジンの製造

1-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチルピペリジン 1.53 g
のジメチルスルホキシド 30 ml の溶液に室温でトリエチルアミン 8.7 ml 及
5 び三酸化硫黄・ピリジン錯体 5.03 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液
を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン
／酢酸エチル＝4／1）で分離精製し表題化合物 944 mg を得た。

10 2) 2-アニリノ-2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジニル)]
アセトアミドの製造

1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルピペリジン 944 mg に室温で
アニリン 0.41 ml 及びトリメチルシリルニトリル 0.61 ml を加え、室温
で 2 時間攪拌した。過剰の試薬を留去後、得られた残渣をエタノール 10 ml に
溶解し、氷冷下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.4 ml 及び 30% 過酸化水素
15 水 2.5 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希
釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して
得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノー
ル＝100／1）で分離精製し表題化合物 1.14 g を得た。

20 3) 2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジニル)]-8-シクロ
オクチルメチル-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-
3-オンの製造

2-アニリノ-2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジニル)]
アセトアミド 367 mg 及び 1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン 245
mg の 1,2-ジクロロエタン 10 ml の溶液にカンファースルホン酸 25 mg
25 を加え、12 時間還流した。溶媒を濃縮後酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナト
リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノー
ル＝100／1）にて分離精製し表題化合物 252 mg を得た。

4) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピペリジニル)-1,

4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジニル)]-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン100mgのメタノール5ml溶液に20%水酸化パラジウム炭素20mg
 5 を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で20時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール/アンモニア水=9/1/0.1%)にて分離精製し表題化合物を二種の立体異性体として得た。

10 低極性の異性体 (13.7mg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.83 (25H, m), 2.05-2.34 (5H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=5.1Hz),
 15 7.14-7.20 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.89 (1H, s)

ESI-MS (M+H)⁺: 439

高極性の異性体 (8.0mg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05-1.86 (25H, m), 2.08-2.40 (5H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.65-3.14 (4H, m), 4.35 (1H, d, J=5.1Hz), 7.12-7.19 (1H, m), 7.23-7.40 (4H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 439

25 実施例27

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-キヌクリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノ-2-(3-キヌクリジニル) アセタミドの製造

3-キヌクリジンカルバルデヒド34.8mgにアニリン20μlのクロロホ

- ルム 1 ml 溶液を加え、50℃で6時間攪拌後、トリメチルシリルニトリル 36 μ l を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に硫酸を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に食塩で飽和した2N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム
- 5 で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Aluminium oxide 60 F₂₅₄, 1. - 5713 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化合物 20 mg を得た。
- 2) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-キヌクリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造
- 10 2-アニリノ-2-(3-キヌクリジニル) アセタミド 20 mg 及び 1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン 20 mg の 1, 2-ジクロロエタン 2 ml の溶液にカンファースルホン酸 39 mg を加え、14時間還流した。溶媒を濃縮後クロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグ
- 15 ラフィー (Aluminium oxideTM 60 F₂₅₄, 1. Art 5713 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化合物を二種の立体異性体として得た。

低極性異性体 (7 mg)

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 10-2. 12 (26H, m), 2. 17-2. 33 (3H, m), 2. 60-3. 03 (8H, m), 4. 31 (1H, d, J=6. 9 Hz), 6. 95 (1H, br s), 7. 05-7. 18 (2H, m), 7. 20-7. 36 (3H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 467

高極性異性体 (11 mg)

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 95-1. 85 (20H, m), 1. 87-2. 35 (9H, m), 2. 58-2. 92 (7H, m), 3. 05-3. 20 (1H, m), 4. 25 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 07-7. 19 (2H, m), 7. 20-7. 37 (3H, m), 7. 46 (1H, br s)

ESI-MS (M+H)⁺: 467

実施例 28

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-ピペリジニル)-1,4,
8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

- 5 1-ベンジルオキシカルボニル-3-ヒドロキシメチルピペリジンを用い実施例 26 と同様な方法で表題化合物を二種の立体異性体として得た。

低極性異性体

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.76 (15H, m), 1.76-2.09 (12H, m), 2.09-2.57 (4H, m), 2.78-3.15 (4H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 6.96 (1H, br s), 7.06-7.19 (3H, m), 7.24-7.37 (2H, m)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439

高極性異性体

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.82 (19H, m), 1.82-2.32 (10H, m), 2.44-2.63 (1H, m), 2.73-3.08 (5H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 7.19-7.38 (3H, m)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439

20 実施例 29

8-シクロオクチルメチル-2-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジニル)]-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

- 25 実施例 28 で得られた 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-ピペリジニル)-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの高極性異性体 2.0mg のクロロホルム 2ml の溶液にトリエチルアミン 13 μl 及びプロモ酢酸メチル 7 μl を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K

ieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム
/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化合物 15mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95-1.29 (4H, m), 1.33-
2.20 (22H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.55 (1H,
5 t, J=11.8Hz), 2.78-2.98 (4H, m), 3.15 (1H,
d, J=16.2Hz), 3.23 (1H, d, J=16.2Hz), 3.70
(3H, s), 4.19 (1H, d, J=6.0Hz), 7.09-7.11 (3
H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.52 (1H, br s)

ESI-MS (M+H)⁺ : 511

10

実施例 30

8-シクロオクチルメチル-2-(2-シクロプロピルアミノエチル)-1-フェ
ニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

シクロプロピルアミンを用い実施例 8 と同様の方法で表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.22-0.29 (2H, m), 0.31-
0.40 (2H, m), 1.10-2.10 (26H, m), 2.28-2.4
0 (1H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 2.90-2.98 (1H,
m), 4.35-4.40 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.
28-7.42 (3H, m)

20 FAB-MS (M+H)⁺ : 439

実施例 31

8-シクロオクチルメチル-2-[3-(1-メチルピペリジニル)]-1-フェ
ニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

25 実施例 28 で得られた 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-
ピペリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの高
極性異性体 15mg のメタノール 1ml 溶液にパラホルムアルデヒド 4.9mg
及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 7.6mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。
反応液をクロロホルムで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗

浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化合物 3.

7mgを得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.84-1.20 (2H, m), 1.33-1.70 (14H, m), 1.70-2.13 (12H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.75-2.99 (4H, m), 4.19 (1H, d, J=3.2Hz), 7.03-7.23 (4H, m), 7.25-7.36 (2H, m)
- 10 ESI-MS (M+H)⁺: 453

実施例 3 2

8-シクロオクチルメチル-2-(2-モルホリニル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

- 15 4-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリンを用い実施例 2 6 と同様の方法で表題化合物を二種の立体異性体として得た。

低極性異性体

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13-1.26 (2H, m), 1.33-1.66 (11H, m), 1.90-2.21 (9H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.71-2.95 (5H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.33 (1H, d, J=1.7Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 441

25 高極性異性体

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13-1.22 (2H, m), 1.31-1.65 (16H, m), 1.82-2.42 (5H, m), 2.68-3.06 (6H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=2.4Hz),

7.07-7.16 (3H, m), 7.26-7.34 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 441

実施例 33

5 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(4-ピペリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシメチルピペリジンを用い実施例 26 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.23-2.02 (26H, m), 2.10-2.29 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.60-3.02 (4H, m), 3.18-3.52 (2H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.32-7.44 (4H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 439

15 実施例 34

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

実施例 5 で得られた 8-シクロオクチルメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン
20 40mg のジメチルスルホキシド 2ml の溶液に室温でトリエチルアミン 0.28ml 及び三酸化硫黄・ピリジン錯体 162mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、3M プロモメチルマグネシウム ジエチルエーテル溶液 100 μl を加え、室温で 2
25 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化合物を 2 種の立体異性体として得た。

低極性異性体 (9. 2mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 08–1. 23 (2H, m), 1. 12 (3H, d, $J=6. 0\text{Hz}$), 1. 32–1. 76 (16H, m), 1. 78–1. 89 (2H, m), 1. 90–2. 13 (4H, m), 2. 22–2. 38 (15H, m), 2. 78–2. 89 (1H, m), 2. 91–3. 00 (1H, m), 3. 99–4. 11 (1H, m), 4. 45–4. 52 (1H, m), 4. 99 (1H, s), 7. 10–7. 23 (3H, m), 7. 30–7. 45 (2H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 414

10 高極性異性体 (3. 5mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 05–2. 10 (24H, m), 1. 15 (3H, d, $J=6. 3\text{Hz}$), 2. 26–2. 42 (1H, m), 2. 79–3. 00 (2H, m), 4. 05–4. 20 (1H, m), 4. 46–4. 53 (1H, m), 7. 04–7. 10 (3H, m), 7. 22–7. 48 (2H, 15 m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 414

実施例 35

20 2-(3-アミノプロピル)-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

4-ペンジルオキシカルボニルアミノ-1-ブタナールを用い実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 19–1. 27 (2H, m), 1. 34–1. 84 (20H, m), 2. 34–2. 60 (5H, m), 2. 80 (2H, t, $J=7. 1\text{Hz}$), 2. 90–3. 11 (2H, m), 4. 45–4. 55 (1H, m), 7. 09–7. 35 (5H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 412

実施例 36

8-シクロオクチルメチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニル-
1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノ-5-ペンタノリドの製造

2-ブロモ-5-ペンタノリド 890mg のジメチルホルムアミド 10ml 溶
5 液にアニリン 0.91ml 及び炭酸ナトリウム 1.06g を加え、100℃で5
時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで
乾燥後、溶媒を留去し表題化合物 950mg を得た。

2) 8-シクロオクチルメチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニ
ル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

10 2-アニリノ-5-ペンタノリドを用い実施例5と同様の方法で表題化合物を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.24 (2H, m), 1.34-
2.03 (22H, m), 2.07 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.28-
2.40 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 2.91-3.00
15 (1H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 4.37-4.41 (1H,
m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.28-7.38 (2H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 414

実施例37

20 8-シクロオクチルメチル-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-
モルホリニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製
造

3, 5-ジフルオロアニリンを用い実施例20と同様の方法で表題化合物を得
た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-2.12 (21H, m), 2.42-
2.96 (7H, m), 3.31-3.51 (2H, m), 3.71-3.85
(2H, m), 4.17 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 6.29-6.44 (3
H, m), 7.46 (1H, br s)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 477

実施例 38

8-シクロオクチルメチル-2-(5,5-ジメチル-2-モルホリニル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

- 5 1) 4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシメチルモルホリンの製造
2-ベンジルアミノ-2-メチルプロパノール 20.6 g 及びエピクロロヒドリン 40 ml の混合物を 40℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、濃硫酸 20 ml を加え 150℃ で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、
10 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣にホルムアミド 50 ml 及び水 2 ml を加え、210℃ で 6 時間攪拌した。反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて分離精製し表
15 題化合物 1. 27 g を得た。

2) 8-シクロオクチルメチル-2-[2-(5,5-ジメチル)モルホリニル]-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造
4-ベンジル-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシメチルモルホリンを用い実施例 26 と同様の方法で表題化合物を 2 種の立体異性体として得た。

20 低極性異性体

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.11 (3H, s),
1.14-2.12 (21H, m), 2.06 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$),
2.30-2.37 (1H, m), 2.61 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$),
2.84-2.95 (2H, m), 3.11 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$),
25 3.45-3.65 (3H, m), 4.38 (1H, s), 6.95-7.10
(4H, m), 7.27-7.32 (2H, m)

ESI-MS ($M+H$) $^+$: 469

高極性異性体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.22 (3H, s),

1. 10-2. 02 (2H, m), 2. 04 (2H, d, J=6. 9Hz),
 2. 21-2. 27 (1H, m), 2. 53-2. 58 (1H, m), 2. 80-
 3. 00 (3H, m), 3. 19 (1H, d, J=10. 9Hz), 3. 54-
 3. 60 (1H, m), 3. 60 (1H, d, J=10. 9Hz), 4. 43 (1
 5 H, d, J=2. 5Hz), 6. 83 (1H, br s), 7. 06-7. 15
 (3H, m), 7. 28-7. 33 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 469

実施例 39

- 10 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-ピペラジニル)-1, 4,
8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

ジベンジル 2-ヒドロキシメチル-N, N'-ピペラジンジカルボキシラ-
 トを用い実施例 26 と同様の方法で表題化合物を二種の立体異性体として得た。

低極性異性体

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 05-2. 08 (24H, m), 2. 08-
 3. 10 (10H, m), 4. 33 (1H, d, J=3. 4Hz), 6. 77 (1
 H, br s) 7. 07-7. 19 (3H, m), 7. 28-7. 38 (2H,
 m)

ESI-MS (M+H)⁺: 440

- 20 高極性異性体

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 03-1. 75 (15H, m), 1. 75-
 2. 11 (10H, m), 2. 11-2. 32 (1H, m), 2. 62-3. 0
 3 (8H, m), 4. 23 (1H, d, J=4. 6Hz), 7. 09-7. 20
 (3H, m), 7. 20-7. 38 (3H, m)

- 25 ESI-MS (M+H)⁺: 440

実施例 40

8-シクロオクチルメチル-2-(4-イミダゾリル)-1-フェニル-1, 4,
8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノ-2-[4-(1-ベンジルイミダゾリル)]アセトニトリルの製造

4-ホルミル-1-ベンジルイミダゾール100mgのクロロホルム3mlの溶液に50℃でアニリン54 μ l及びトリメチルシリルニトリル79 μ lを加え、
5 50℃で5時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=40/1)にて分離精製し表題化合物44mgを得た。

10 2) 2-アニリノ-2-[4-(1-ベンジルイミダゾリル)]アセトアミドの製造

2-アニリノ-2-[4-(1-ベンジルイミダゾリル)]アセトニトリル44mgに濃硫酸1mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液をアンモニア水でアルカリ性にした後、食塩で飽和させ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラ
15 フィー(KieselgelTM60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製し表題化合物19mgを得た。

3) 2-[4-(1-ベンジルイミダゾリル)]-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-アニリノ-2-[4-(1-ベンジルイミダゾリル)]アセトアミド19
20 mg及び1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン15mgの1, 2-ジクロロエタン1mlの懸濁液にカンファースルホン酸44mgを加え、11時間還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製し表題化合物
25 16mgを得た。

4) 8-シクロオクチルメチル-2-(4-イミダゾリル)-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

2-[4-(1-ベンジルイミダゾリル)]-8-シクロオクチルメチル-1-

フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン 11mg の
メタノール 2ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム炭素 6. 5mg を加え、水素雰
囲気下、常圧、室温で 80 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、
溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselg
5 e 1TM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール
= 9/1) にて分離精製し表題化合物 2. 6mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 07-1. 80 (15H, m), 1. 91-
2. 36 (6H, m), 2. 50-2. 68 (2H, m), 2. 88-3. 05
(2H, m), 5. 39 (1H, s), 6. 85-7. 00 (2H, m), 7.
10 03-7. 12 (2H, m), 7. 18-7. 40 (3H, m), 7. 52 (1
H, s)

ESI-MS (M+H)⁺: 422

実施例 41

15 8-シクロオクチルメチル-2-(2-イミダゾリル)-1-フェニル-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

2-ホルミル-1-ベンジルイミダゾールを用い実施例 40 と同様の方法で表
題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 08-1. 75 (16H, m), 1. 90-
20 2. 15 (6H, m), 2. 50-2. 63 (1H, m), 2. 86-3. 02
(2H, m), 5. 59 (1H, s), 6. 94 (2H, s), 6. 99-7.
07 (1H, m), 7. 09-7. 17 (2H, m), 7. 20-7. 29 (2
H, m), 7. 66 (1H, br s)

APCI-MS (M+H)⁺: 422

25

実施例 42

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-1, 4,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの製造

1) 2-アニリノ-2-(2-チアゾリル) アセトニトリルの製造

2-ホルミルチアゾール102 μ lにアニリン0.8mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣にクロロホルム4ml、トリメチルシリルニトリル159 μ l及びトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム(III)10mgを加え、室温で22時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて分離精製し表題化合物113mgを得た。

2) 2-アニリノ-2-(2-チアゾリル)アセトアミドの製造

2-アニリノ-2-(2-チアゾリル)アセトニトリル113mgに濃硫酸2mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液をアンモニア水でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表題化合物92mgを得た。

3) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

2-アニリノ-2-(2-チアゾリル)アセトアミド92mg及び1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン139mgの1,2-ジクロロエタン4mlの懸濁液にカンファースルホン酸159mgを加え、13時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて分離精製し、表題化合物42mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.83 (16H, m), 1.89-2.12 (6H, m), 2.46-2.67 (1H, m), 2.81-3.03 (2H, m), 5.72 (1H, s), 6.98-7.20 (3H, m), 7.21-7.42 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439

実施例43

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(5-チアゾリル)-1,4,

8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

5-ホルミルチアゾールを用い実施例42と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.73 (16H, m), 1.86-2.11 (6H, m), 2.37-2.56 (1H, m), 2.84-3.05 (2H, m), 5.60 (1H, s), 7.02-7.18 (4H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.67 (1H, s)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439

実施例44

10 8-シクロオクチルメチル-2-[2-(1-メチルモルホリニル)]-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

実施例32で得られた8-シクロオクチルメチル-2-(2-モルホリニル)-1-フェニル-1,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの低極性異性体11mgのメタノール3ml溶液に室温でパラホルムアルデヒド10mg及びシアノ水素化ほう素ナトリウム13mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し、表題化合物
20 5.3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.71 (14H, m), 1.82-2.14 (8H, m), 2.14-2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53-2.72 (3H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.31 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.94-7.06 (3H, m), 7.24-7.33 (2H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 455

実施例45

8-シクロオクチルメチル-2-[3-(1-エチルピペリジニル)]-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

実施例28で得られた8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-
ピペリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの高
5 極性異性体20mgのクロロホルム2ml溶液にトリエチルアミン26 μ l及び
ヨウ化エチル11 μ lを加え、50℃で4時間攪拌した。反応液をクロロホルム
で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得
られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™60F₂₅₄,
Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=4/1)にて分離
10 精製し、表題化合物5. 5mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 02-1. 84 (21H, m), 1. 20
(3H, t, J=6. 3Hz), 1. 87-2. 21 (6H, m), 2. 05 (2
H, d, J=6. 3Hz), 2. 24-2. 35 (1H, m), 2. 58-2.
78 (2H, m), 2. 80-2. 95 (2H, m), 2. 97-3. 15 (2
15 H, m), 4. 20 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 07-7. 20 (4H,
m), 7. 22-7. 35 (2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 467

実施例46

20 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-[3-(1-プロピルピペリジ
ニル)]-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造

実施例28で得られた8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-
ピペリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの高
極性異性体8mgのクロロホルム1ml溶液にトリエチルアミン100 μ l及び
25 ヨウ化プロピル50 μ lを加え、50℃で17時間攪拌した。反応液をクロロホ
ルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウ
ムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(K
ieselgel™60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム
/メタノール=10/1)にて分離精製し、表題化合物6. 7mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81–0.94 (3H, m), 0.98–1.70 (17H, m), 1.70–2.11 (12H, m), 2.11–2.60 (5H, m), 2.76–3.03 (4H, m), 4.19 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.03–7.22 (4H, m), 7.24–7.36 (2H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481

実施例 47

8-シクロオクチルメチル-2-[3-(1-イソプロピルピペリジニル)]-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

実施例 28 で得られた 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-ピペリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの立体異性体の混合物 15 mg のジメチルホルムアミド 1 ml の溶液に炭酸カリウム 10 mg 及びヨウ化イソプロピル 5 μl を加え、50℃で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し、表題化合物 6.6 mg を立体異性体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.30 (8H, m), 1.30–1.67 (13H, m), 1.67–1.86 (5H, m), 1.86–2.37 (9H, m), 2.49–3.00 (6H, m), 4.17–4.24 (1H, m), 7.01–7.17 (3H, m), 7.24–7.38 (2H, m)
ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481

実施例 48

2-[3-(1-カルバモイルメチルピペリジニル)]-8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オンの製造

実施例 28 で得られた 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-(3-
 ピペリジニル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの立
 体異性体の混合物 41mg のジメチルホルムアミド 1ml の溶液に炭酸カリウム
 26mg 及びプロモアセタミド 20mg を加え、50℃で 2 時間攪拌した。反応
 5 液を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫
 酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
 フィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ; ク
 ロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し、表題化合物 40mg を立
 体異性体の混合物として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.30 (2H, m), 1.33-
 1.85 (16H, m), 1.85-2.57 (11H, m), 2.68-3.
 00 (7H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 6.93-7.22 (4
 H, m), 7.24-7.40 (2H, m)
 ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 496

15

実施例 49

8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-2-[2-(1-トリフルオロアセ
 チルモルホリニル)]-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オ
 ンの製造

- 20 実施例 32 で得られた 8-シクロオクチルメチル-2-(2-モルホリニル)-
 1-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの低極
 性異性体 50mg のクロロホルム 1ml の溶液に 0℃で トリエチルアミン 20 μ
 l 及びトリフルオロ酢酸無水物 18 μ l を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。
 反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗
 25 浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマ
 トグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) ;
 クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し、表題化合物 26mg を
 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06-1.31 (3H, m), 1.31-

1. 82 (14H, m), 1. 82-2. 15 (6H, m), 2. 25-2. 46 (1H, m), 2. 76-3. 00 (2H, m), 3. 16-3. 62 (2H, m), 3. 65-3. 98 (3H, m), 4. 23-4. 46 (2H, m), 7. 00-7. 12 (3H, m), 7. 24-7. 38 (2H, m), 7. 84 (1
5 H, br s)
ESI-MS (M+H)⁺: 537

実施例 50

- 8-(2-メチルシクロヘキシルメチル)-1-フェニル-2-(2-チアゾリ
10 ル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造
1) 8-ベンジルオキシカルボニル-1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-
1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造
実施例 42 で得られた 2-アニリノ-2-(2-チアゾリル)アセトアミド 5.
60 g 及び 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン 8.36 g の 1, 2-
15 シクロロエタン 50 ml 懸濁液にカンファースルホン酸 1.11 g を加え、12
時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽
和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/2）にて分
離精製し表題化合物 1.04 g を得た。
20 2) 8-(2-メチルシクロヘキシルメチル)-1-フェニル-2-(2-チア
ゾリル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オンの製造
8-ベンジルオキシカルボニル-1-フェニル-2-(2-チアゾリル)-1,
4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン 0.60 g のメタノール 3.
5 ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム炭素 150 mg 及びギ酸 1.5 ml を加え、
25 14 時間還流した。反応液をセライトを用いて濾過した後、溶媒を留去して得ら
れた残渣にテトラヒドロフラン 4 ml、ジメチルホルムアミド 1 ml、2-メチ
ルシクロヘキサンカルバルデヒド 0.19 g 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナ
トリウム 0.16 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈
し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾

乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１０／１）にて分離精製し表題化合物 9. 2 mg を立体異性体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 79–0. 85 (3H, m); 1. 179–1. 72 (11H, m), 1. 77–2. 20 (7H, m), 2. 56–2. 63 (1H, m), 2. 87–3. 04 (2H, m), 5. 72 (1H, s), 6. 92–7. 32 (6H, m), 7. 74 (1H, d, $J=3. 3\text{ Hz}$)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 425

10 製剤例 1

実施例 1 の化合物 20. 0 g、乳糖 417. 0 g、結晶セルロース 80. 0 g 及び部分アルファー化デンプン 80. 0 g を V 型混合機を用いて混合した後、ステアリン酸マグネシウム 3. 0 g を加え混合した。混合末を常法に従い打錠し直径 7. 0 mm、1 錠の重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得た。

15 一錠 (150 mg) あたりの含有量

実施例 1 の化合物 5. 0 mg

乳糖 104. 25 mg

結晶セルロース 20. 0 mg

部分アルファー化デンプン 20. 0 mg

20 ステアリン酸マグネシウム 0. 75 mg

製剤例 2

ヒドロキシプロピルセルロース 2910 10. 8 g 及びポリエチレングリコール 6000 2. 1 g を精製水 172. 5 g に溶解した後、二酸化チタン 2. 1 g を分散し、コーティング液を調製した。別に調製した製剤例 1 の錠剤 2500 錠にハイコーターミニを用いてコーティング液をスプレーコーティングし、重量 155 mg のフィルムコート錠を得た。

一錠 (155 mg) あたりの含有量

製剤例 1 の錠剤 150 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 2910 3.6mg

ポリエチレングリコール 6000 0.7mg

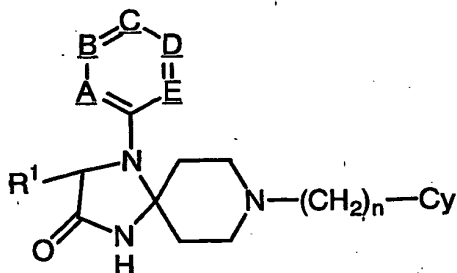
二酸化チタン 0.7mg

5 産業上の利用可能性

本発明の化合物はノシセプチン受容体に対して高い親和性を有することによりノシセプチンの作用を阻害し、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 [I]



[I]

5

[式中、A、B、C、D及びEは、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味し；

- R^1 は、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、 $-Ar^1$ で表される基若しくは $-R^2$ で表される基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、
- 10 フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、低級アルキル
- 15 基又は低級アルケニル基を意味し；

n は、1又は2を意味し；

Cy は、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキレンオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換

20

されていてもよい低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

5 Ar^1 は、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシメチル基及びアミノメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素環基又は複素環基を意味し；

10 R^2 は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基であって、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基及びカルボキシメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味する。] で表される化合物、その塩又はエステル。

2. A、B、C、D及びEが、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である請求項1に記載の化合物。

3. A、B、C、D及びEが、無置換のメチン基である請求項1に記載の化合物。

25 4. Ar^1 が、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシメチル基及びアミノメチル基からなる群より選ばれる置換

基を有していてもよい単環性の芳香族炭素環基又は複素環基である請求項1に記載の化合物。

5. Ar^1 が、フェニル基、3-フルオロフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、3-アミノフェニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-アミノフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、5-テトラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-(1, 2, 4-トリアゾリル)基、4-(1, 2, 3-トリアゾリル)基である請求項1に記載の化合物。

6. R^1 が、 $-Ar^1$ で表される基若しくは $-R^2$ で表される基、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^1$ で表される基及び $-R^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、低級アルキル基である請求項1に記載の化合物。

7. R^1 が、3-ピペリジニル基、2-オキソピロリジン-5-イル基、

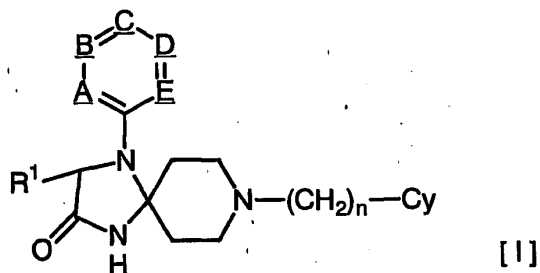
2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、2-ピペラジニル基である請求項1に記載の化合物。

8. Cyが、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキレンオキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基である請求項1に記載の化合物。

9. Cyが、シクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、シクロヘプチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-ヒドロキシシクロオクチル基、2-メチルシクロペンチル基、2, 2-ジメチルシクロペンチル基、2, 2, 4-トリメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、2, 3-ジメチルシクロヘキシル基、2, 4-ジメチルシクロヘキシル基、2, 6-ジメチルシクロヘキシル基、2, 2, 4-トリメチルシクロヘキシル基、2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシル基、2-エチルシクロヘキシル基、2-イソプロピルシクロヘキシル基、2-トリフルオロメチルシクロヘキシル基、2-(2, 2-ジフルオロエチル)シクロヘキシル基、2-トリフルオロメトキシシクロヘキシル基、4, 4-ジフルオロ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、3-メチルビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、3, 3-ジメチルビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、1, 7, 7-トリメチルビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクター-2-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター-2-イル基、ビスクロ[3. 3. 1]ノナ-9-イル基、ビスクロ[3. 3. 2]デカー-2-イル基、ビスクロ[4. 4. 0]デカー-2-イル基、トリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカー-2-イル基、スピロ[2. 4]ヘプター-4-イル基、スピロ[2. 5]オクター-4-イル基、スピロ[3. 4]オクター-5-イル基、スピロ[3. 5]ノナ-5-イル基、スピロ[4. 4]ノナ-6-イル基、スピロ[4. 5]デカー-1-イル基、スピロ[4. 5]デカー-6-イル基、スピロ[ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ

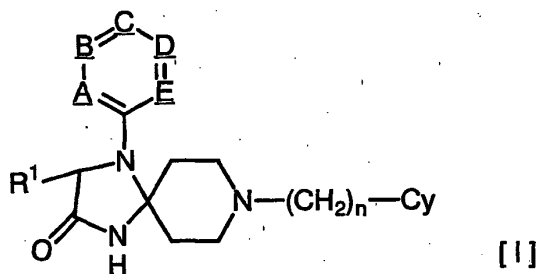
ン-2, 1'-シクロプロパン]-3-イル基、スピロ[ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 1'-シクロブタン]-3-イル基、スピロ[ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 1'-シクロペンタン]-3-イル基である請求項1に記載の化合物。

5 10. 一般式 [I]



10 [式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 及びCyは、請求項1に記載の意味を有する。]で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬。

11. 一般式 [I]

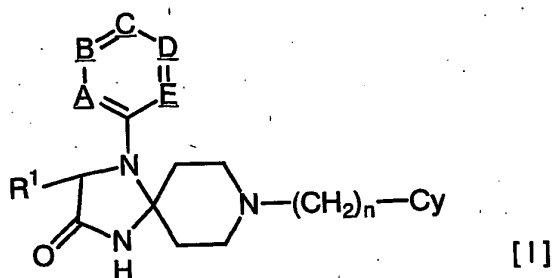


15

[式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 及びCyは、請求項1に記載の意味を有する。]で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とする鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

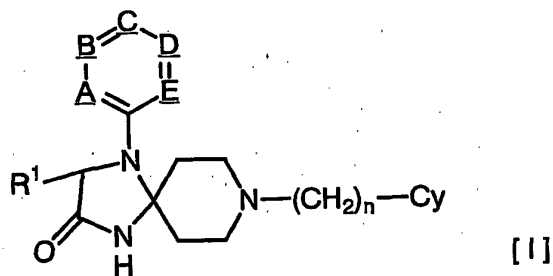
20

12. 一般式 [I]



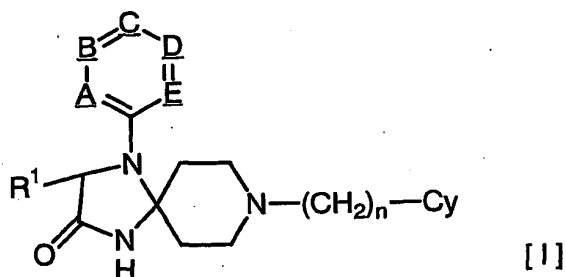
- 5 [式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 及びCyは、請求項1に記載の意味を有する。]で表される化合物、その塩又はエステルを患者に投与することを特徴とする、鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、麻薬性鎮痛薬依存性克服、鎮痛作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療、痴呆症予防、抗痴呆、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞踏病治療、抗うつ、尿崩
- 10 症治療、多尿症治療又は低血圧治療の方法。

13. 鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、麻薬性鎮痛薬依存性克服、鎮痛作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療、痴呆症予防、抗痴呆、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞踏病治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療又は低血圧治療に適する医薬組成物の調製のための
- 15 一般式 [I]



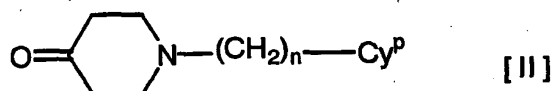
- [式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 及びCyは、請求項1に記載の意味を有する。]で表される化合物、その塩又はエステルの使用。
- 20

14. 一般式 [I]



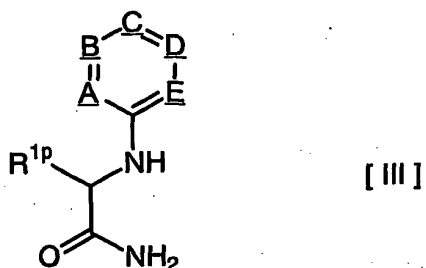
[式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 及びCyは、請求項1に記載の意味を有する。] で表される化合物、その塩又はエステルを含有する医薬組成物。

5 15. 一般式 [I I]



10 [式中、 Cy^p は、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基若しくは低級アルキレンジオキシ基又は保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有して

15 いてもよい炭素数5ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し； n は、請求項1に記載の意味を有する。] で表される化合物と、一般式 [I I I]



20 [式中、 R^{1p} は、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、 $-Ar^{1p}$ で表される基若しくは $-R^{2p}$ で表される基、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、

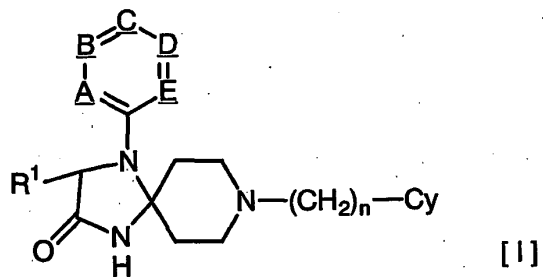
- ジ低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、 $-Ar^{1p}$ で表される基及び $-R^{2p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基又は低級アルケニル基を意味し；

- Ar^{1p} は、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素で置換されていてもよい低級アルキル基並びに保護されていてもよい、低級アルキルアミノ基、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を意味し；

- R^{2p} は、保護されていてもよい酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれる複素原子を含有する脂肪族複素環基であって、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルフォニル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイルメチル基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、オキソ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、カルバモイルメチル基、低級アルキルカルバモイルメチル基、カルボキシメチル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい。；

A、B、C、D及びEは、請求項1に記載の意味を有する。]で表される化合

物とを反応させた後、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I]



5

[式中、A、B、C、D、E、 R^1 、 n 及びCyは、請求項1に記載の意味を有する。] で表される化合物、その塩又はエステルの製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04869

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D471/10, 519/00, A61K31/438, 31/439, 31/4545, 31/5377,
A61P3/04, 9/02, 13/02, 25/04, 25/14, 25/16, 25/18, 25/24, 25/28,
25/36, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D471/10, 519/00, A61K31/438, 31/439, 31/4545, 31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	WO 00/34280 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 June, 2000 (15.06.00), & AU 1682400 A	1-11, 13-15
A	JP 1-207291 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 August, 1989 (21.08.89) (Family: none)	1-11, 13-15
A	US 3725389 A (American Home Products Corporation), 03 April, 1973 (03.04.73) (Family: none)	1-11, 13-15
A	EP 921125 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 09 June, 1999 (09.06.99), & AU 9608798 A & HU 9802807 A & TR 9802520 A & NO 985684 A & PL 330062 A & ZA 9811128 A & CZ 9803996 A & JP 11-228575 A & HR 980613 A & BR 9805297 A & SG 71173 A & US 6043366 A	1-11, 13-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 September, 2001 (25.09.01)Date of mailing of the international search report
09 October, 2001 (09.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04869

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 12 relates to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D471/10, 519/00, A61K31/438, 31/439, 31/4545, 31/5377,
A61P3/04, 9/02, 13/02, 25/04, 25/14, 25/16, 25/18, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D471/10, 519/00, A61K31/438, 31/439, 31/4545, 31/5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PY	WO 00/34280 A1 (萬有製薬株式会社) 15.6月.2000 (15.06.00) & AU 1682400 A	1-11, 13-15
A	JP 1-207291 A (武田薬品工業株式会社) 21.8月.1989 (21.08.89) ファミリーなし	1-11, 13-15
A	US 3725389 A (American Home Products Corporation) 3.4月.1973 (03.04.73) (ファミリーなし)	1-11, 13-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.09.01

国際調査報告の発送日

09.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則

4P

7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 921125 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 9. 6月. 1999 (09. 06. 99) & AU 9608798 A & HU 9802807 A & TR 9802520 A & NO 985684 A & PL 330062 A & ZA 9811128 A & CZ 9803996 A & JP 11-228575 A & HR 980613 A & BR 9805297 A & SG 71173 A & US 6043366 A	1-11, 13-15

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲12に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.